

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der
Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft**

zum Vorbericht A05-20C

(vorläufige Nutzenbewertung)

**Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der
Behandlung der Depression**

des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)

Version 1.0

Stand: 29.05.2009

Berlin, den 08.07.2009

www.akdae.de

Der Vorbericht des IQWiG legt umfangreich aufgearbeitetes Studienmaterial zur Nutzenbewertung von Bupropion XL, Mirtazapin oder Reboxetin bei der Behandlung der akuten Phase der Depression, bei der Erhaltungstherapie (Rückfallprävention) und bei der Rezidivprophylaxe vor. Der Bericht liefert eine detaillierte und fundierte Bewertung der untersuchten Substanzen. Für den Wirkstoff Bupropion XL wurde eine Überlegenheit in der Wirksamkeit gegenüber Placebo in der Kurzzeitakuttherapie und Rückfallprävention festgestellt. Für den Wirkstoff Mirtazapin wurde für die Rückfallprävention, jedoch für die Akuttherapie nur bezüglich der Responseraten, nicht aber bezüglich der Remissionsraten oder der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik eine Überlegenheit gegenüber Placebo festgestellt. Ein Zusatznutzen gegenüber anderen Antidepressiva konnte nicht belegt werden. Die Beurteilung erfolgte unter Vorbehalt, da nicht alle Studien vom Hersteller zur Verfügung gestellt wurden. Für Reboxetin lagen wegen unzureichender Kooperation des Herstellers (Pfizer) keine ausreichenden Daten vor, so dass eine valide Bewertung zum Nutzen oder Schaden von Reboxetin nicht getroffen werden konnte. Im Folgenden wird auf Aspekte des Vorberichts eingegangen, die aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) verbesserungswürdig sind.

1. Methoden

Die vom IQWiG für seine Nutzenbewertungen verwendete Methode überzeugt durch ihre Rigorosität, Gründlichkeit und umfassende Vorgehensweise. Zugleich stellt sich jedoch angesichts der enormen Zeitdauer, die die Erstellung dieses Berichtes in Anspruch nahm (bereits jetzt sind über vier Jahre und vier Monate seit der ersten Beauftragung durch den G-BA vergangen) für zukünftige Nutzenbewertungen die Frage nach der Angemessenheit der Methode und nach Möglichkeiten der schnelleren Erstellung.

Generell ist an dem methodischen Vorgehen zu kritisieren, dass ausschließlich Studien mit einer Mindeststudiendauer von sechs Wochen berücksichtigt wurden. Dies ist für die Beurteilung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) inhaltlich nicht zu begründen. Studien, die Verträglichkeit oder Sicherheit untersuchen, sollten auch dann berücksichtigt werden, wenn die Studiendauer kürzer war.

2. Publication Bias

Sowohl für Reboxetin als auch für Mirtazapin liegen unvollständige Daten vor. Für Reboxetin ist dieses Ausmaß so groß, dass keine Aussagen zum Nutzen oder Schaden und auch keine weiteren Ausführungen gemacht werden können. Für Mirtazapin wurden für vier Studien vom Hersteller trotz Anfrage keine Studienergebnisse übermittelt, so dass die Aussagen zum Nutzen oder Schaden für diesen Wirkstoff nur unter Vorbehalt gemacht werden können.

Der Vorbericht kommt auf Seite XXIII in seinem abschließenden Kommentar zu dem Schluss, dass aufgrund des Publication Bias eine valide Nutzenbewertung gefährdet sei. Das Problem könne nur durch eine gesetzliche Verpflichtung zur Publikation und Bereitstellung aller Studienergebnisse gelöst werden. Die AkdÄ schließt sich dieser Forderung einer gesetzlichen Verpflichtung der Bereitstellung aller Studienergebnisse an. Die AkdÄ empfiehlt darüber hinaus, das Problem des Umgangs mit unveröffentlichten bzw. nicht zur Verfügung gestellten Studienergebnissen in seiner Konsequenz konkreter zu regeln. Der Vorbericht lässt offen, wie im Fall von Reboxetin und Mirtazapin vorzugehen ist.

Die AkdÄ plädiert dafür, dass bezüglich Reboxetin die Akten geschlossen werden und das IQWiG konstatiert, dass es keinen belegten Zusatznutzen gibt. Unterstützt wird diese Forderung auch durch die aktuelle Publikation einer systematischen Metaanalyse (Cipriani et al. 2009), die zu dem Ergebnis kommt, dass Reboxetin von den untersuchten zwölf neueren Antidepressiva dasjenige mit der geringsten Wirksamkeit und der höchsten Abbruchrate infolge schlechter Verträglichkeit ist.

Die endgültige Bewertung von Mirtazapin erfordert eine zusätzliche Prüfung, nachdem die vier weiteren, bisher nicht bewerteten Studien offen gelegt wurden. Die weitere Vorgehensweise sollte vom IQWiG eindeutig festgelegt werden. Der Zugriff auf Daten von Arzneimittelstudien aus Zulassungsverfahren sollte, unabhängig von deren Ergebnis, gewährleistet sein.

3. Unterschiedliche Wirkmechanismen

Der Vorbericht lässt außer Acht, dass sich die für die antidepressive Wirksamkeit von Mirtazapin und Bupropion XL verantwortlichen Wirkmechanismen von denen anderer Antidepressiva teilweise unterscheiden, woraus ein zusätzlicher Nutzen für die Behandlung entstehen kann. Reboxetin als selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer ist keine Neuentwicklung, da die Blockade des Noradrenalintransporters auch bei anderen Antidepressiva ein Teil des Wirkmechanismus ist (z. B. Venlafaxin oder Nortriptylin). Bei Mirtazapin handelt es sich aber um einen Alpha-2-Antagonisten mit einer sich von den anderen Antidepressiva unterscheidenden Wirkungsweise (abgesehen von Mianserin). Bupropion XL blockiert neben der

Noradrenalin- auch die Dopaminwiederaufnahme, die ebenfalls von anderen Antidepressiva nicht gehemmt wird. Darüber hinaus kann das weitere Rezeptorbindungsprofil von Mirtazapin klinisch relevant sein. Zu nennen sind z. B. die Histamin-1-Rezeptor-Blockade (Sedierung), die Blockierung von Serotonin-2-Rezeptoren (Reduktion sexueller Funktionsstörungen) und die Blockade von Serotonin-3-Rezeptoren (Antagonisierung von Übelkeit und Erbrechen).

4. Kombinationstherapien

Ergänzend zu den Ausführungen unter 3. ist auf den möglichen Nutzen von Mirtazapin und Bupropion XL in der Kombinationstherapie hinzuweisen. Durch die Kombination der unterschiedlichen Wirkprofile, z. B. mit einem SSRI, kann durch solche Kombinationstherapien der Behandlungseffekt verbessert werden. Dies ist z. B. gezeigt worden für die Kombination von Bupropion XL und Citalopram in Stufe 2 der STAR*D-Studie (Thase et al. 2007). Auch für Mirtazapin gibt es Daten, die eine bessere Wirksamkeit der Kombination mit einem anderen Antidepressivum belegen. Carpenter et al. 2002 und Blier et al. 2009 zeigten, dass die Kombination von Mirtazapin mit einem weiteren Antidepressivum wirksamer ist als die Monotherapie mit einem der Antidepressiva. Diese Daten sollten, wenngleich die Untersuchung von Kombinationstherapien nicht Prüfauftrag des Vorberichtes war, bei der Darstellung des Nutzens von Bupropion XL und Mirtazapin berücksichtigt werden.

Darüber hinaus ist bei Bupropion XL auf das pharmakokinetische Interaktionspotenzial hinzuweisen. Bupropion XL ist *in vivo* (nicht *in vitro*) ein potenter Inhibitor von CYP2D6 (Güzey et al. 2002; Kodylar et al. 2005). Dies hat zur Folge, dass es bei Kombinationsbehandlungen zu Wechselwirkungen kommen kann. Beispielsweise können bei einer entsprechenden Kombinationstherapie die Blutspiegel von Desipramin oder Nortriptylin ansteigen. Es gibt Einzelfallberichte über UAW, die durch das Hemmpotenzial von Bupropion XL zu erklären sind. Nachteilig ist für Bupropion XL, dass es Krampfanfälle auslösen kann, so dass sich bei Kombination mit anderen Medikamenten, die ebenfalls prokonvulsiv wirksam sind, auch ein relevantes pharmakodynamisches Interaktionsrisiko ergibt, das in dieser Ausprägung bei den Antidepressiva Mirtazapin und Reboxetin nicht vorhanden ist.

Des Weiteren besteht ein Interaktionsrisiko bei der Kombination mit den trizyklischen Antidepressiva Clomipramin, Nortriptylin oder Desipramin (Shad und Preskorn 1997; Weintraub 2001) und mit Metoprolol (McCollum et al. 2004).

Das Risiko- und ebenso das Interaktionspotenzial werden in der Fachinformation für Bupropion XL aufgeführt, also vom Hersteller korrekt dargestellt. Dies sollte auch vom IQWiG für die Beurteilung des Verhältnisses von Nutzen zu Schaden beachtet werden. Die Aussage, dass es für Bupropion XL keinen Hinweis auf Schäden gibt, muss korrigiert werden.

5. Zusammenfassende Bewertung

Die vom Vorbericht getroffenen Bewertungen von Bupropion und Reboxetin werden im Grundsatz von der AkdÄ unterstützt, jedoch ist generell an dem methodischen Vorgehen zu kritisieren, dass auch für die Beurteilung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) eine Mindeststudiendauer von sechs Wochen gefordert wird. Dies ist inhaltlich nicht zu begründen und bedingt eine Nacharbeit in diesem Punkt. Bezüglich Mirtazapin sollte nach Vorlage der fehlenden Studienunterlagen durch den Hersteller eine Neubewertung erfolgen oder, falls diese nicht vorgelegt werden, analog zu Reboxetin festgestellt werden, dass ein Nutzen nicht belegt werden konnte.

Zusätzliche Bemerkung

Bedauerlicherweise war der Zeitrahmen mit vier Wochen für die Kommentierung des über 400 Seiten umfassenden Vorberichts wiederum äußerst knapp bemessen. Dies ist angesichts der Tatsache, dass zwischen Beauftragung des IQWiG durch den G-BA und der Veröffentlichung des Vorberichts mehr als vier Jahre liegen, unverständlich und bedingte, dass eine Nachrecherche von Studien und damit eine an kritischen Stellen auf der Ebene von Primärdaten durchgeführte Überprüfung nicht möglich war. Die Frist für eine Stellungnahme sollte sich am Umfang des Vorberichts und der eventuellen Notwendigkeit, primäre Daten zu überprüfen, orientieren. Das IQWiG sollte durch eine angemessene Fristvorgabe sein Interesse an einer fundierten und konstruktiven Kritik seiner Vorberichte unterstreichen.

Literatur

Blier P, Gobbi G, Turcotte JE et al.: Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009; 19: 457-465.

Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 183-188.

Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al.: Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 746-758.

Güzey C, Norström A, Spigset O: Change from the CYP2D6 extensive metabolizer to the poor metabolizer phenotype during treatment with bupropion. *Ther Drug Monit.* 2002; 24: 436-437.

Kotlyar M, Brauer LH, Tracy TS et al.: Inhibition of CYP2D6 activity by bupropion. *J Clin Psychopharmacol.* 2005; 25: 226-229.

McCollum DL, Greene JL, McGuire DK: Severe sinus bradycardia after initiation of bupropion therapy: a probable drug-drug interaction with metoprolol. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2004; 18: 329-330.

Shad MU, Preskorn SH: A possible bupropion and imipramine interaction. *J Clin Psychopharmacol.* 1997; 17: 118-119.

Thase ME, Friedman ES, Biggs MM et al.: Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 739-752.

Weintraub D: Nortriptyline toxicity secondary to interaction with bupropion sustained-release. *Depress Anxiety* 2001;13: 50-52.