

**Selektive Serotonin- und  
Noradrenalin-  
Wiederaufnahmehemmer  
(SNRI) bei Patienten mit  
Depressionen**

**Amendment 1 zum Berichtsplan**

Auftrag A05-20A  
Version 1.0  
Stand: 25.09.2007

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Bewertung des Nutzens von selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-  
hemmern (SNRI) bei Patienten mit Depressionen

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

22. Februar 2005

**Interne Auftragsnummer:**

A05-20A

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Zum Berichtsplan und dem dazugehörigen Amendment können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Änderung des Berichtsplans führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen finden Sie auf der Internetseite des Instituts ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und einen Leitfaden.

Das vorliegende Amendment soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen. Amendment 1 zum Berichtsplan A05-20A. Köln: IQWiG; 2007

## **Gegenstand des vorliegenden Amendments**

Das vorliegende Amendment beschreibt, in welchen Kapiteln oder in welchem Anhang (jeweils in Klammern angegeben) des veröffentlichten Berichtsplanes (Version 1.0) mit Stand vom 20.03.2006 Veränderungen des Textes vorgenommen werden. Die inhaltsbezogenen Gründe für die Anpassungen werden zu jedem Punkt jeweils einleitend genannt. Die betroffenen Textabschnitte sind in diesem Amendment umrahmt dargestellt und die eingefügten oder veränderten Wortfolgen sind unterstrichen. Der gelöschte Text wird nicht hervorgehoben.

1. Klarstellung der Vergleichsmedikation (Abschnitt 3.2)
2. Spezifizierung der Zielgrößen (Abschnitt 3.3)
3. Spezifizierung des Einschlusskriteriums Studiendauer (Abschnitt 3.5 und 3.6)
4. Ergänzung der Quellen für Informationsbeschaffung (Abschnitt 4)
5. Streichung der Sensitivitätsanalyse zu Meta-Analysen hinsichtlich Modellen mit festen und zufälligen Effekten (Abschnitt 6.2)
6. Ergänzung der geplanten Subgruppenanalysen (Abschnitt 6.3)
7. Änderung des Zeitplans und Darstellung des Zeitplans im Berichtsplan (Anhang, Abschnitt 8.1)

**Ad 1: Klarstellung der Vergleichsmedikation (Abschnitt 3.2)**

Es wird ergänzt, dass nicht nur für die Prüf-, sondern auch für die Vergleichsintervention jeweils geprüft wird, ob der Einsatz in der Studie entsprechend dem jeweiligen Zulassungsstatus erfolgt ist. Dies ist aufgrund des Berichtsziels der Bewertung innerhalb der jeweils gültigen Zulassung erforderlich. Der Abschnitt 3.2 wird wie folgt geändert (Ergänzungen unterstrichen):

**3.2 Intervention und Vergleichsbehandlung**

Die zu prüfenden Interventionen sind die zwei selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin und Duloxetin.

Diese zwei Antidepressiva sollen sowohl für die Kurzzeittherapie zur Akutbehandlung der Depression als auch für die Langzeittherapie zur Rückfallprävention und zur Phasenprophylaxe geprüft werden.

Als Vergleichsinterventionen werden eine Placebobehandlung oder andere in der ambulanten Versorgung relevante, chemisch definierte Antidepressiva sowie Johanniskraut betrachtet. Als in der ambulanten Versorgung relevant werden diejenigen Antidepressiva definiert, von denen im Jahr 2004 im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung mindestens 3 Mio. definierte Tagesdosen verordnet worden sind. Als Grundlage für die diesbezügliche Klassifizierung wird der Arzneimittelverordnungsreport 2005 herangezogen [1].

Sowohl die Prüf- als auch die Vergleichsinterventionen werden nur im Rahmen des in Deutschland für die Behandlung von Depressionen geltenden bestimmungsgemäßen Gebrauchs betrachtet.

## Ad 2: Spezifizierung der Zielgrößen (Abschnitt 3.3)

Die Zielgrößen werden ohne Effektrichtung angegeben und damit in einer ergebnisoffenen Form dargestellt. Darüber hinaus werden die für die Nutzenbewertung relevanten Symptome spezifiziert sowie Mindestanforderungen an die Skalen formuliert. Diese Ergänzung wird aufgrund eines Kommentars der Firma Lilly vom 22.05.2006 zum Berichtsplan (Version 1.0) vorgenommen, in dem die Bedeutung der Betrachtung spezifischer Einzelsymptome hervorgehoben wurde. Zusätzlich wird der Begriff „krankheitsbezogene Lebensqualität“ durch den korrekten Begriff „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ersetzt. Schließlich wird die Zielgröße „therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse“ mit dem eindeutigeren Begriff „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ bezeichnet. Zur weiteren Klärung wird zusätzlich zu der Zielgröße „Suizidalität“ der Zielparameter „Suizide / versuchte Suizide“ dargestellt. Eine inhaltliche Änderung ergibt sich hieraus nicht. Damit lautet Abschnitt 3.3 nun folgendermaßen (Ergänzungen unterstrichen):

Als Zielgrößen für die Untersuchung werden Parameter verwendet, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Rate der Vollremissionen (z. B. gemessen anhand geeigneter Depressionsskalen, siehe Abschnitt 1 „Ergebnisparameter“)
- Symptome (z. B. 50 % Symptomreduktion und mittlere Symptomreduktion)

Bezüglich der Symptomreduktion werden sowohl umfassende Depressionsskalen (z. B. HAM-D, MADRS) herangezogen wie auch Skalen zu relevanten einzelnen Symptombereichen. Als relevant werden solche einzelnen Symptombereiche angesehen, die in den derzeit gültigen Versionen der Klassifikationssysteme ICD-10 [2,3] oder DSM-IV-TR [4] als im Rahmen der Depression auftretende Symptome beschrieben werden.

- Rückfälle (Wiederauftreten der vollen depressiven Symptomatik während der Remissionsphase) und Wiedererkrankungen (nach vorangegangener Genesung)
- Suizidalität
- Suizide / versuchte Suizide
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- tödliche und nicht tödliche Komplikationen von gegebenenfalls die Depression begleitenden Erkrankungen (z. B. vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit)

Die jeweilige Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien wird hinsichtlich ihrer Angemessenheit, Relevanz und Messsicherheit geprüft. Ergebnisse aus Skalen werden nur dann berichtet, wenn in den jeweiligen Ergebnispublikationen Verweise auf Publikationen zur Validierung der verwendeten Skala enthalten sind oder es sich um allgemein gebräuchliche Skalen handelt. Es werden im Allgemeinen keine einzelnen Items aus Skalen betrachtet. Eine Ausnahme besteht in dem Item zur Erfassung der Suizidalität auf HAM-D und MADRS. Weitere Ausnahmen sind gegebenenfalls zu begründen.

### **Ad 3: Spezifizierung des Einschlusskriteriums Studiendauer (Abschnitt 3.5 und 3.6)**

In die vorliegende Nutzenbewertung werden generell Studien mit einer Dauer von mindestens 6 Wochen eingeschlossen. Jedoch werden zur Untersuchung der Zielgröße „Suizidalität“ auch Studien mit kürzerer Dauer betrachtet. Es wird spezifiziert, dass dies auch für die Zielgröße „Suizide / versuchte Suizide“ gilt. Somit lautet der entsprechende Abschnitt 3.5 (Ergänzung unterstrichen):

Speziell zur Beurteilung des Nutzens hinsichtlich einer Reduktion der Suizidalität sowie der Suizide / versuchten Suizide – und auch nur dafür – werden jedoch gegebenenfalls auch Studien mit kürzerer Dauer betrachtet, da es Hinweise darauf gibt, dass aufgrund der aktivierenden Wirkung von Antidepressiva suizidale Gedanken und Suizidversuche insbesondere in den frühen Phasen der Behandlung verstärkt auftreten können [5].

Im Vergleich zum Berichtsplan (Version 1.0) wird ferner spezifiziert, dass nur dann Studien mit kürzerer Dauer als 6 Wochen in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, wenn für diese Studien entsprechende Daten zur Suizidalität bzw. zu Suiziden / versuchten Suiziden publiziert sind.

Die Einschlusskriterien in Abschnitt 3.6 lauten nun wie folgt (Änderung unterstrichen):

**Einschlusskriterien**

- |    |   |
|----|---|
| E1 | Patienten mit einer depressiven Störung wie unter 3.1 definiert   |
| E2 | Intervention: Venlafaxin oder Duloxetin wie unter 3.2 definiert   |
| E3 | Vergleichsbehandlung: wie unter 3.2 definiert   |
| E4 | Zielgrößen, die sich aus den in 3.3 formulierten Therapiezielen ableiten  |
| E5 | Randomisierte kontrollierte klinische Studien mit Verblindung der Studienteilnehmer und der behandelnden Ärzte  |
| E6 | Studiendauer mindestens 6 Wochen oder <u>kürzere Dauer, sofern publizierte Daten zur Suizidalität bzw. zu Suiziden / versuchten Suiziden zur Verfügung stehen</u>   |
| E7 | Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch oder andere Publikationssprachen, wenn englischer Titel und / oder englischer Abstract dieser Publikation vorhanden sind, aus denen die Relevanz der Studie hervorgeht |

**Ad 4: Ergänzung der Quellen für Informationsbeschaffung (Abschnitt 4)**

Es wird ergänzt, dass die Suche nach relevanten Studien auch in öffentlich zugänglichen Studienregistern erfolgt. Aufgrund der Marktpräsenz der zu untersuchenden Wirkstoffe sind hier ggf. Hinweise auf nicht von den jeweiligen Herstellern durchgeführte, noch unpublizierte Studien zu erwarten. Die Tabelle „Informationsbeschaffung“ (in Abschnitt 4 des Berichtsplans) wird wie folgt geändert (Ergänzungen unterstrichen):

<b>Quelle</b>	<b>Kommentar</b>
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cochrane CENTRAL</li> <li>- EMBASE</li> <li>- MEDLINE</li> <li>- PsycINFO</li> <li>- PSYINDEX plus</li> </ul>
Hersteller	Anfrage an Hersteller von Venlafaxin und Duloxetin in Deutschland bzgl. publizierter und nicht publizierter Studien. Notwendige Voraussetzung für die Berücksichtigung bislang nicht publizierter Daten: <ol style="list-style-type: none"> <li>(a) Die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden.</li> <li>(b) Der Hersteller stimmt der Veröffentlichung im Rahmen des Institutsberichts zu.</li> </ol>
Unterlagen des G-BA	Es wurden keine Unterlagen durch den G-BA übermittelt.
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte; Identifizierung solcher Artikel mittels Suche in EMBASE, MEDLINE, PsycINFO, Cochrane Datenbanken (CDSR, DARE, HTA Database)</li> <li>- Suche in der Studiendatenbank PsiTri</li> <li>- Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten der Zulassungsbehörden EMEA und FDA</li> <li>- <u>Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern</u></li> <li>- Suche in <u>Studienergebnisregistern</u> der Hersteller, sofern verfügbar</li> <li>- Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten</li> </ul>

**Ad 5: Streichung der Sensitivitätsanalyse zu Meta-Analysen hinsichtlich Modellen mit festen und zufälligen Effekten (Abschnitt 6.2)**

Die im Berichtsplan aufgeführte Sensitivitätsanalyse, Ergebnisse von Meta-Analysen für Modelle mit festen Effekten denen für zufällige Effekte gegenüberzustellen, wird gestrichen. Sollten im Rahmen der Meta-Analysen unterschiedliche Ergebnisse zwischen Modellen mit festen und zufälligen Effekten auftreten, wird dies im Ergebnisteil im Rahmen der Diskussion über Heterogenität entsprechend dargestellt. Eine inhaltliche Änderung ergibt sich hieraus nicht. Damit lautet dieser Abschnitt nun wie folgt:

**6.2 Sensitivitätsanalyse**

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für

- die biometrische Qualitätsbewertung anhand der in den Extraktionsbögen (s. Abschnitt 5) vorgegebenen ordinalen Einteilung und
- die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen), sofern möglich.

**Ad 6: Ergänzung der geplanten Subgruppenanalysen (Abschnitt 6.3)**

Die vorgesehenen Subgruppenanalysen werden ergänzt um eine Analyse zur Betrachtung von Subgruppen mit spezifischen, im Vordergrund stehenden Einzelsymptomen. Diese Ergänzung wird aufgrund eines Kommentars der Firma Lilly vom 22.05.2006 zum Berichtsplan (Version 1.0) vorgenommen, in dem die Bedeutung der Betrachtung spezifischer Einzelsymptome hervorgehoben wurde. Darüber hinaus wird spezifiziert, was im Rahmen dieses Berichtes unter einer Subgruppe verstanden wird und welche Arten von Studien für entsprechende Subgruppenanalysen herangezogen werden (vgl. hierzu auch [6]). Abschnitt 6.3 lautet somit (Ergänzungen unterstrichen):

**6.3 Subgruppenanalyse**

Subgruppenanalysen sind – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Schweregrad (leicht, mittelschwer, schwer z. B. nach ICD oder DSM)
- Behandlungsresistenz (Definition in den jeweiligen Studien)
- Versorgungssetting (stationär vs. fachärztlich ambulant vs. nicht fachärztlich ambulant)
- Vorliegen psychiatrischer und / oder somatischer Komorbidität
- Alter
- Dosis
- unterschiedliche begleitende antidepressive Behandlungen
- spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik

Unter Subgruppen werden im Rahmen dieses Berichts Teilpopulationen von Patienten verstanden, die eine spezifische Ausprägung eines Merkmals aufweisen (z. B. einer bestimmten Altersgruppe angehören) bzw. eine spezifische Intervention (z. B. eine bestimmte begleitende antidepressive Behandlung) erhalten.

Zur Bewertung des Nutzens hinsichtlich einzelner Subgruppen werden folgende Arten von Studien herangezogen: Studien, die ausschließlich eine bestimmte Gruppe von Patienten betrachten, indem die Ausprägung des jeweiligen Merkmals als Ein- bzw. Ausschlusskriterium für die Studienpopulation zugrunde gelegt wurde bzw. die Intervention in der Studie darstellt (z. B. Studien ausschließlich mit Patienten > 65 Jahre, Studien ausschließlich mit stationärer Behandlung), sowie Studien, in denen der Vergleich von Patienten mit bestimmten Merkmalen prospektiv definiert wurde (z. B. Vergleich unterschiedlich schwer erkrankter Patienten) bzw. ein post-hoc definierter Vergleich ohne relevantes Verzerrungspotenzial durchgeführt werden kann (z. B. nach Geschlecht).

Darüber hinaus werden Studien betrachtet, in denen der Effekt der Intervention (z. B. bezüglich einzelner Symptome) ohne expliziten Einschluss von Patienten mit diesem Merkmal (d. h. spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik) in der gesamten Studienpopulation betrachtet worden ist.

**Ad 7: Änderung des Zeitplans und Darstellung des Zeitplans im Berichtsplan (Anhang, Abschnitt 8.1)**

Aufgrund der umfangreichen Sichtung von Herstellerdaten und des geänderten Verfahrens (Anhörung zum Berichtsplan) ändert sich der **Zeitplan (bisher Abschnitt 8.1 des Berichtsplans)**. Der aktualisierte Zeitplan wird auf der Internetseite des Instituts unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) dargestellt. Der Abschnitt 8.1 des Berichtsplans entfällt.

**Literaturverzeichnis**

1. Lohse MJ, Lorenzen A, Müller-Oerlinghausen B. Psychopharmaka. In: Schwabe U, Paffrath D (Ed). Arzneiverordnungs-Report 2005. Heidelberg: Springer; 2006. S. 820-864.
2. Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen – ICD-10 Kapitel V (F): Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. Bern: Verlag Hans Huber; 2004.
3. Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F) – Klinisch-diagnostische Leitlinien. Bern: Verlag Hans Huber; 2005.
4. American Psychiatric Association. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen - Textrevision – DSM-IV-TR. Göttingen: Hogrefe; 2003.
5. Cipriani A, Barbui C, Geddes JR. Suicide, depression and antidepressants. BMJ 2005; 330: 373-374.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methoden. Version 2.0 vom 19.12.2005. Köln: IQWiG; 2005.