



Klinik für Kinder- und Jugend- psychiatrie/Psychotherapie



SSRI in the treatment of depression in children and adolescents – a cause for concern?

J. M. Fegert (Ulm)



- **US FDA and UK MHRA agencies have warned about efficacy and safety issues for SSRI treatment of depressed youths (Websites of FDA and MHRA)**
- **Great concern about negative trial data which has been unpublished or previously not analyzed by the FDA**
- **FDA focus has been on safety: lack of coding consistency in pivotal trials and relative risk of suicide-related ADEs**

- More than 4000 children included in clinical trials with SSRI
- Agencies have knowledge of the data, clinicians have no access
 - practice parameters are not based on this evidence
 - New EU regulation of a research data bank EUDRACT (Die Zeit Nr.18 22.4.2004 „Blockiertes Register“)
- Problems with the information policy of the agencies

Depressionsbehandlung mit SSRI in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Ein Forschungs- oder ein Informationsdebakel?

J. M. Fegert

Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie, Universitätsklinikum Ulm

Schlüsselwörter

SSRI, Suizidgefährdung, Off-label-Use, Patienteninformation

Zusammenfassung

Nach einer Durchsicht der Herstellerdaten ertzog die britische Zulassungsbehörde Paroxetin die Zulassung für die Behandlung depressiver Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren. Auch die FDA veröffentlichte einen Warnhinweis und informierte die versorgenden Ärzte, dass die Behörde derzeit nicht Antidepressiva in Bezug auf die Datenlage analysiert. Citolopram, Fluvoxetin, Fluvoxamin, Mirtazapin, Nefazodon, Paroxetin, Sertralin und Venlafaxin. In Deutschland ist keines der neueren Antidepressiva (SSRIs, Noradrenerge-Wiederaufnahmehemmer etc.) für die Indikation Depression zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren zugelassen. Alle Verschreibungen erfolgen deshalb »off label«. Nur Fluvoxamin ist ab dem Alter von 8 Jahren, für die Behandlung von Zwangsstörungen bei Kindern, in Deutschland zugelassen. Der vorliegende Artikel gibt eine Übersicht über die notwendige Güterabwägung zwischen möglicher bzw. nicht nachgewiesener Wirksamkeit und möglichen Suizidrisiken. Verschreibungsempfehlungen werden vor dem Hintergrund der derzeit verfügbaren Daten gegeben. Primär sollte gefordert werden, dass die betroffenen Familien eine generell verständliche Information, z. B. durch die deutsche Zulassungsbehörde, erhalten. Die Pharmahersteller sollten vorerst weder, sämtliche ihrer vorliegenden Daten aus Studien an Kindern und Jugendlichen zu deren Sicherheit zu veröffentlichen.

Keywords

SSRI, suicidal ideation, off label use, patient information

Summary

After reviewing the manufacturers data on paroxetine the British agency withdrew the indication of paroxetine for the treatment of depressive children under the age of 18. The FDA issued an alert and informed prescribers in the United States that the agency is currently reviewing the data of eight antidepressant drugs: citolopram, fluvoxetin, fluvoxamin, mirtazapin, nefazodon, paroxetine, sertraline and venlafaxine. In Germany all the SSRIs are prescribed off label for the indication of major depression in childhood and adolescents. Only fluvoxamin is labeled for the treatment of OCD from the age of eight in Germany. The article gives a review on the actual situation and recommendations for prescribing these drugs. The necessity of special information of parents is stressed out. Companies should publish all the results of clinical trials in children.

Depression treatment with SSRI in child and adolescent psychiatry. A debate of research or information?

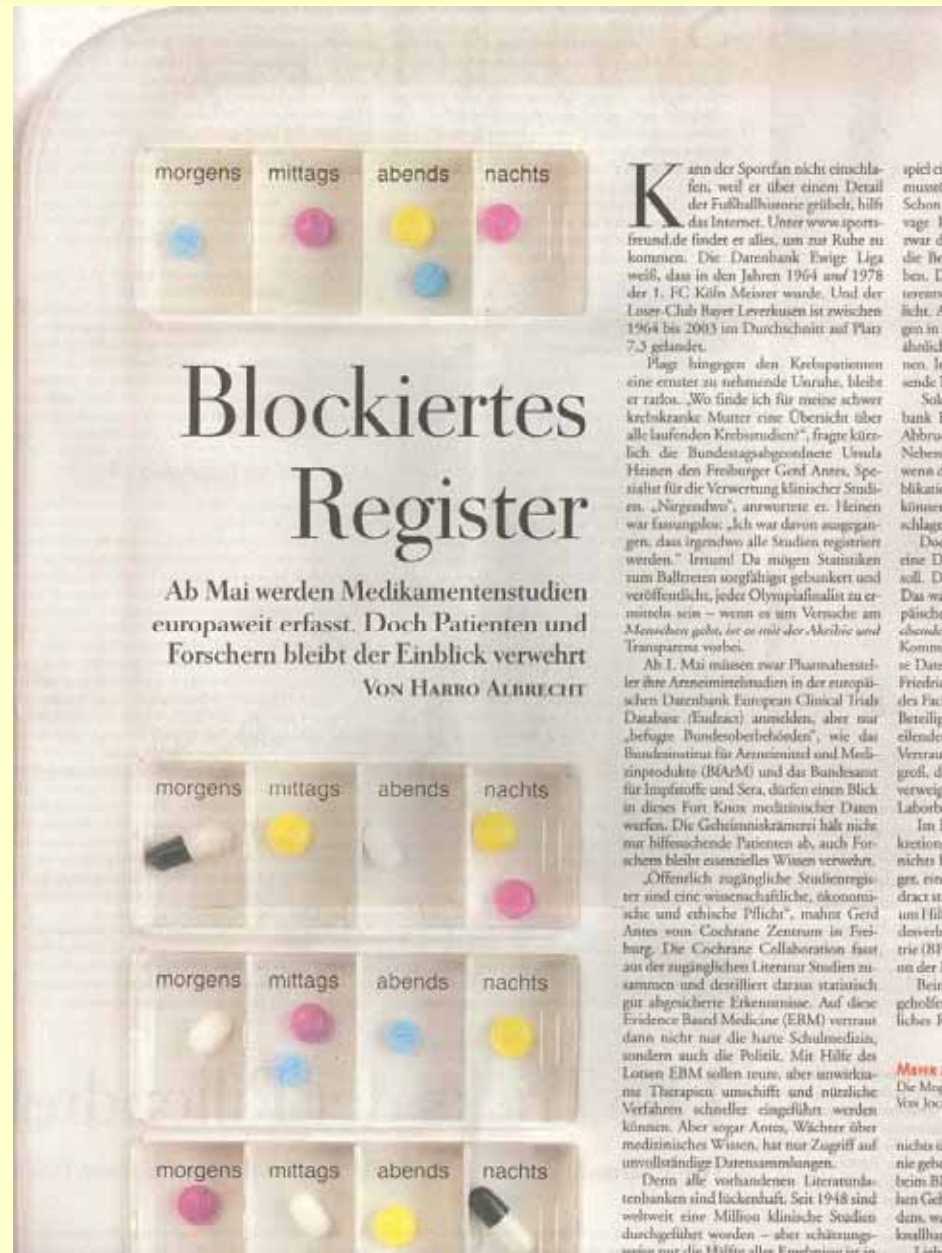
Nervenheilkunde 2004; 23: 60-4

Die ersten Gerüchte darüber, dass neuere Auswertungen zur Wirksamkeit von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) für die Diagnose Depression im Kindes- und Jugendalter zu problematischen Befunden geführt hätten, kursierten im Mai und Juni in Europa. Nach einer Expertise des »Committee of Safety of Medicines« wurde in Großbritannien am 10. Juni die Zulassung von Seroxat® auf Antrag von Glaxo SmithKline dahingehend geändert, dass eine Kontraindikation bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren für Paroxetin ausgesprochen wurde. Der »Assessment-Report« der MHRA (»Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency«) vom 4. Juni 2003 geht davon aus, dass Depressionen bei Kindern im Alter zwischen 5 und 10 Jahren bei 0,2% der Jungen

und 0,3% der Mädchen sowie im Jugendalter zwischen 11 und 15 Jahren bei 1,7% der Jungen und 1,9% der Mädchen auftreten (7). Der Expertengruppe standen drei Studien zur Auswertung zur Verfügung, die Paroxetin in einem randomisierten Design bei Kindern zwischen 7 und 18 Jahren untersuchten. Eine Gesamtzahl von 748 Kindern und Jugendlichen wurde in diese Studien eingeschlossen. Insgesamt kamen die Experten zu dem Schluss, dass bei keiner der primären Zielgrößen Paroxetin dem Placebo hinsichtlich der Indikation »major depressive disorder« im Kindes- und Jugendalter überlegen war. Innerhalb der Studien war es zu keinem durch Suizid begründeten Todesfall gekommen, ganz anders als dies später zum Teil in der Presse dargestellt wurde. In Bezug auf möglicherweise mit Suizidalität in Verbindung stehenden Verhaltensweisen und Gedanken wie Selbstverletzung oder starke emotionale Labilität fanden die Experten eine nichtsignifikante, aber bemerkbare Erhöhung zu Ungunsten der mit Paroxetin behandelten Gruppe während des Behandlungszeitraum (je nach Studie zwischen 8 und 12 Wochen) und unter Einbeziehung einer 30-tägigen Follow-up-Zeit, einen signifikanten Unterschied zu Ungunsten des SSRIs. Deshalb wurde die Zulassung von Seroxat in Großbritannien folgendermaßen abgeändert:

Sektion 4.1 Kinder und Jugendliche, Seroxat ist nicht indiziert für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Insbesondere haben kontrollierte klinische Studien keine Effektivität von Seroxat nachweisen können, sie unterstützen deshalb nicht die Anwendung von Seroxat bei der Behandlung von Kindern

gen und Jugendlichen, Seroxat ist nicht indiziert für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Insbesondere haben kontrollierte klinische Studien keine Effektivität von Seroxat nachweisen können, sie unterstützen deshalb nicht die Anwendung von Seroxat bei der Behandlung von Kindern



Blockiertes Register

Ab Mai werden Medikamentenstudien europaweit erfasst. Doch Patienten und Forschern bleibt der Einblick verwehrt

VON HARRO ALBRECHT

Kann der Sportfan nicht einschlafen, weil er über einen Detail der Fußballhistorie grübelt, hilft das Internet. Unter www.sportsfreund.de findet er alles, um zur Ruhe zu kommen. Die Datenbank Ewige Liga weiß, dass in den Jahren 1964 und 1978 der 1. FC Köln Meister wurde. Und der Laser-Club Bayer Leverkusen ist zwischen 1964 bis 2003 im Durchschnitt auf Platz 7,3 gelandet.

Platz hingegen den Keeloperationen eine ermutigende Unruhe, bleibt er ratlos. „Wo finde ich für meine schwer krebserkrankte Mutter eine Übersicht über alle laufenden Krebsstudien?“, fragte kürzlich die Bundestagsabgeordnete Ursula Heinen den Freiburger Genf Antes, Spezialist für die Verwertung klinischer Studien. „Nirgendwo“, antwortete er. Heinen war fassungslos. „Ich war davon ausgegangen, dass irgendwo alle Studien registriert werden.“ Irrtum! Da mögen Statistiken zum Balltreten sorgfältig gebankt und veröffentlicht, jeder Olympiasieger zu ermitteln sein – wenn es um Versuche am Menschen geht, ist es mit der Medizin und Transparenz vorbei.

Ab 1. Mai müssen zwar Pharmahersteller ihre Arzneimittelstudien in der europäischen Datenbank European Clinical Trials Database (Eudract) anmelden, aber nur „befugte Bundesoberbehörden“, wie das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Bundesamt für Impfstoffe und Sera, dürfen einen Blick in dieses Fort Knox medizinischer Daten werfen. Die Geheimnistuerei hält nicht nur hilfessuchende Patienten ab, auch Forschern bleibt essenzielles Wissen verwehrt.

„Öffentlich zugängliche Studienregister sind eine wissenschaftliche, ökonomische und ethische Pflicht“, mahnt Gerd Antes vom Cochrane Zentrum in Freiburg. Die Cochrane Collaboration fasst aus der zugänglichen Literatur Studien zusammen und destilliert daraus statistisch gut abgesicherte Erkenntnisse. Auf diese Evidence Based Medicine (EBM) vertraut dann nicht nur die harte Schulmedizin, sondern auch die Politik. Mit Hilfe des Lotsen EBM sollen teure, aber unwirksame Therapien umschifft und nützliche Verfahren schneller eingeführt werden können. Aber stoppt Antes, Wächter über medizinisches Wissen, hat nur Zugriff auf unvollständige Datensammlungen.

Denn alle vorhandenen Literaturdatenbanken sind lückenhaft. Seit 1948 sind weltweit eine Million klinische Studien durchgeführt worden – aber schätzungsweise nur die Hälfte aller Ergebnisse ist in

spiel eines musstru. Schon 19 sage. Indi zwar den die Beha ben. Das terentwic licht. Ach gen in ein ähnlüche: nen. Inru sende Pati

Solche bank Eud Abbruch i Nebenwir wenn dies blikatione können si schlagen u

Doch: eine Date soll. Den Das war a pläische K ebende: Z Kommissio se Daten: Friedrich I des Fache: Beteiligte: eilendem: Vertraulich: groß, die I verweigert: Laborberit

Im BfA krektionge nichts her gen, einer dract über um Hilfe, a desverban trie (BPL) an der Ind

Beim E gehoben w liches Reg

MEHR ZU
Die Magdele Vest Jocost

nichts über nie geben“, beim BPL. hen Getzei dem, was si knallharte Löhne r

Time line based on an FDA view

- **BBC Film : “The secret of seroxat” 13.10. 2002**
- **Mai 2003: MHRA confidential report**
- **June, 2003: Regulatory responses to paroxetine signal by MHRA (UK) and FDA**
- **July, 2003: FDA request to sponsors of 8 other antidepressant products for pediatric suicidality summary data (modeled after GSK approach)**
- **Aug, 2003: Re-evaluation of suicidality data from 8 pediatric supplements**
- **Aug, 2003: Wyeth labeling change and Dear Health Care Professional letter for Effexor, and regulatory responses (MHRA)**
- **Sept, 2003: FDA internal regulatory briefing**

Timeline for Key Events Subsequent to Original Paroxetine Report (continued)

- Sept-Oct, 2003: Responses to FDA's 7-22-03 requests for summary data for other antidepressants
- Oct, 2003: Updated FDA Public Health Advisory and Talk Paper
- Oct, 2003: FDA request to sponsors of all 9 antidepressant products for patient level pediatric study data sets
- Oct, 2003: Decision to seek outside review at Columbia Univ.
- Nov-Dec, 2003: Second request for identification of events of potential interest with regard to suicidality
- Dec, 2003: MHRA : antidepressant use in pediatric MDD
- Feb, 2004: FDA hearing & warning by health Canada
- March, 2004 FDA general warning
- April, 2004 Congress : suppression of Data by FDA ?
- June 2004 stronger warning by Health Canada
- Criminal charge against GSK by New York state attorney General
- August 2004 BmJ and New York Times have access to Dr. Mosholders 33 - page memorandum stating that there is twice the suicide risk in the use of SSRIs than in Placebo
- FDA launched a criminal investigation to find out who leaked the report

kaum so etwas Geheimes wie die Archive von Ethik-Kommissionen", sagt Hansjörg Just, Vorstandsmitglied des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen. Könnten nicht die Kommissionen ihr Votum an eine Publikationspflicht koppeln? Das ist geplant, doch soll es den Forschern überlassen bleiben, wo sie ihre Projekte registrieren. Im Prinzip befürworten die Kommissionen ein zentrales Register. In der Praxis aber sind sie sich noch uneinig. Schon jetzt sei die Arbeitsbelastung hoch und das Geld knapp.

Ethiker Just hat bereits konkrete Vorstellungen: „Die Informationen müssen die öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommissionen liefern.“ Die Daten, schlägt er vor, sollten an einer medizinischen Hochschule gesammelt werden, in Kooperation mit dem Cochrane-Zentrum.

Im Prinzip könnte sogar die Finanzierung geklärt sein: Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), sagt Just, sei in der Pflicht, die



Finanzierung von jährlich schätzungsweise 160 000 Euro zu übernehmen. Das BMBF verkündet selbst, eine Registrierung klinischer Studien sei „aus ethischen und wissenschaftlichen Gründen von hoher Bedeutung und dringend erforderlich“. Das Ministerium unterstützt sogar Initiativen in dieser Richtung. Denn grundsätzlich sei man zur *initialen* Unterstützung eines nationalen Studienregisters bereit, heißt es. Einzig zur *dauerhaften* Finanzierung mag man sich im Ministerium nicht durchringen. Die Politiker haben das Problem erkannt. Aber

Die Tricks der Pillendreher

Wie Pharmafirmen mogeln, damit Studien die gewünschten Resultate zeigen / VON JOCHEN PA

Pharmakonzerne stehen regelmäßig vor einem teuren Problem. Sie haben viel Geld in die Entwicklung eines Medikaments gesteckt. Nun müssen sie Zulassungsbehörden und Ärzte von dessen Wirksamkeit überzeugen. Sonst wäre alles umsonst gewesen. Zum Glück gibt es bewährte Methoden. Gegen Honorar sind viele Professoren gern behilflich. Befunde zu fabrizieren, die im Sinne des Auftraggebers ausfallen.

Zwei Spezialisten haben Ende vergangenen Jahres in einer Satire für das *British Medical Journal* die gängigen Tricks aufgezählt, um potenten Auftraggebern einen positiven Versuchsausgang garantieren zu können: Ex-Oxford-Professor David Sackett und Andrew Oxman vom norwegischen Direktorat für Gesundheit und Wohlfahrt. Die beiden Verfechter der gestrengen evidenzbasierten Medizin zeigen in ihrem Artikel auf, wie leicht es ist, zu positiven Befunden zu gelangen: Das Mittel dürfe nur „nicht weitaus schlechter als ein Schluck dreifach destilliertes Wasser“ wirken.

Zuerst komme es auf die Wahl des Vergleichspräparats an, heißt es in ihrem Szenario. Gern genommen würden Placebos. Die seien leichter zu schlagen als vorhandene wirksame Medikamente. Aber auch beim Kampf gegen etablierte Konkurrenzprodukte lässt sich etwas tun. Man setze deren Dosis herab – schon schwächelt der Konkurrent gegen den üppig verreicherten Neuling. Das Bitterböse am Ulk von Sackett und Oxman ist, dass es zu den witzigen Anleitungen zum Tricksen durchaus Entsprechungen in der Realität gibt. Wenn die Dosierungen von miteinander verglichenen Arzneien sich nicht entsprechen – so ergab eine Auswertung von 56 Studien mit Entzündungshemmern, publiziert in den *Archives of Internal Medicine* –, profitiert davon meist das Präparat der Firma, die die Studie in Auftrag gegeben hatte.

bei hoher Dosierung Muskelkrämpfe, so genannte extrapyramidale Nebenwirkungen. Die Hochdosis-Finte machten sich mehrere Konzerne zunutze. In mindestens acht Studien mit antipsychotischen Medikamenten der zweiten Generation für drei Firmen bekamen die Patienten doppelt bis fünfmal so viel Haloperidol verabreicht wie üblich. Daniel Safer von der Johns-Hopkins-Universität in Baltimore sagt: „Das garantiert praktisch, dass das Produkt der zweiten Generation weniger extrapyramidale Nebenwirkungen zeitigt als Haloperidol.“

Gefällt trotz ausgefeilter Planung das Endergebnis nicht, kann Statistik helfen. Sackett und Oxman empfehlen zur Schönung von Ergebnissen: einfach so lange Daten von Teilgruppen untersuchen, „bis sich ein signifikanter Effekt in der gewünschten Richtung findet“.

Auch solche Beispiele sucht man jenseits der Satire nicht lange vergebens. Die US-Firma Immune Response hatte einen therapeutischen Impfstoff namens Remune gegen den Aids-Erreger in 77 Kliniken an über 2500 Patienten testen lassen. Doch die Krankheit schritt fort, die Kranken starben. Da besann sich die Firma auf eine Teilgruppe von 250 Patienten, denen man besonders oft Blutproben entnommen hatte. Diesen Kranken ging es zwar nicht besser. Aber sie zeigten eine stärkere Immunreaktion als Placebo-Patienten. Diesen Vergleich wollte Immune Response veröffentlichen sehen. Die beauftragten Forscher weigerten sich. Der Vergleich war vorher nicht geplant gewesen. „Die haben nach Daten gebaggert“, schimpfte Studienleiter James O. Kahn von der University of California in San Francisco.

Viele Forscher sind kooperativer. Bezahlen Firmen die Studien, schneidet ihr neues Medikament in 51 Prozent der Studien günstiger ab als das alte. Sind Geldgeber neutral, passiert dies nur in 16 Prozent der Studien. Das fand Bodil Als-Nielsen von der Universität Kopenhagen bei der Analyse von 370 Untersuchungen heraus.

Natürlich fälscht ein ehrbarer Professor nicht. Stattdessen greift er zu einer Strategie, die harmloser nicht scheinen könnte: Veröffentlicht werden nur Daten der Patienten, die bis zum Ende der Studie mitgeschluckt haben. Nur Eingeweihte sehen den Verzerr-Effekt der Me-

und Medizinprodukte Unterlagen für klinisch mit Arzneimitteln entgegen. Kommen den Zweifel, können sie Berichte und Akten anfordern sie etwa, wenn Daten „schön aussehen“, der Hackenberger, der Leiter des Fachgebiets Prüfung. Dabei fanden sich gelegentlich „durchkrepanzen“ zu den Behauptungen der Hersteller zum bewussten Manipulieren“.

Beliebt ist auch das Unterschlagen von B SmithKline Beecham, Vorläuferfirma des Phar GlaxoSmithKline, hatte sein Antidepressivum Seroxat an Kindern und Jugendlichen getestet. Die Ergebnisse waren jedoch „durch seine haus-eigene Central Medical Affairs Team emporrauhin. „die Verbreitung dieser Daten wirkung steuern, um jegliche negative kommerzielle Wiminimieren“. Dass jemand dieses Dokumentem an die BBC schickte, war Pech und zwang SmithKline zu der Verlautbarung, das Papier hallich falsche Schlüsse“ enthalten. Einige Spekannten die Ergebnisse, waren jedoch „durch Sklauseln am Reden gehindert“, wie die beteilichterin Jane Garland im Nachhinein klagte.

Von drei Studien publizierte GlaxoSmithK eine einzige in einer Fachzeitschrift. Bei der w Hauptwirkungen von Seroxat zwar auch nicht jene des Placebos. Doch die gesponserten Forschzentrierten sich nach bewährter Methode auf N funde und resümierten, das Mittel sei bei Her senden „wirksam“. Sie nahmen nicht weiter trag fünf Behandelte „emotionale Labilität“ zeigten, v erster Linie Selbstmordgedanken umschrieben. In der Placebo-Gruppe gab es nur einen solcher

2003 warnte die britische Arzneimittelbehör Analyse der Daten davor, Minderjährigen Serot eines von fünf vergleichbaren Medikamenten zu nen: wegen erhöhter Selbstmordgefahr und zw tem Nutzen. Andere Länder schlossen sich an Diskussionen“ mit der kanadischen Gesundheit de zur GlaxoSmithKline selbst veröffentlichte

Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data

Craig J Whittington, Tim Kendall, Peter Fonagy, David Cottrell, Andrew Cotgrove, Ellen Boddington

Centre for Outcomes Research and Effectiveness, Subdepartment of Clinical Health Psychology, University College London, 1-19 Torrington Place, London WC1E 7HB, UK (C J Whittington PhD, Prof P Fonagy PhD, E Boddington MSc); Royal College of Psychiatrists' Research Unit, London SW1H 0HW (T Kendall MRCPsych); Academic Unit of Child and Adolescent Mental Health, School of Medicine, University of Leeds, Leeds, UK (Prof D Cottrell FRCPSych); and Pine Lodge Young People's Centre, Chester, UK (A Cotgrove MRCPsych)

Correspondence to: Dr Craig Whittington (e-mail:c.whittington@ucl.ac.uk)

Summary

- **Background**

Questions concerning the safety of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the treatment of depression in children led us to compare and contrast published and unpublished data on the risks and benefits of these drugs.

- **Methods**

We did a meta-analysis of data from randomised controlled trials that evaluated an SSRI versus placebo in participants aged 5-18 years and that were published in a peer-reviewed journal or were unpublished and included in a review by the Committee on Safety of Medicines. The following outcomes were included: remission, response to treatment, depressive symptom scores, serious adverse events, suicide-related behaviours, and discontinuation of treatment because of adverse events.

- **Findings**

Data for two published trials suggest that fluoxetine has a favourable risk-benefit profile, and unpublished data lend support to this finding. Published results from one trial of paroxetine and two trials of sertraline suggest equivocal or weak positive risk-benefit profiles. However, in both cases, addition of unpublished data indicates that risks outweigh benefits. Data from unpublished trials of citalopram and venlafaxine show unfavourable risk-benefit profiles.

- **Interpretation**

Published data suggest a favourable risk-benefit profile for some SSRIs; however, addition of unpublished data indicates that risks could outweigh benefits of these drugs (except fluoxetine) to treat depression in children and young people. Clinical guideline development and clinical decisions about treatment are largely dependent on an evidence base published in peer-reviewed journals. Non-publication of trials, for whatever reason, or the omission of important data from published trials, can lead to erroneous recommendations for treatment. Greater openness and transparency with respect to all intervention studies is needed.

- *Lancet* 2004; **363**: 1341-45

748 children and adolescents included in 3 studies with Paroxetine

4. DATA TO BE CONSIDERED

Three acute-phase clinical trials treating children (aged 7–11 years) and adolescents (aged 12–18 years) who have Major Depressive Disorder (MDD) have been submitted in support of this application – they are studies 329, 377 and 701. The Table below is an overall summary of the design of the studies: each is then described in more detail.

Study number	Treatment duration (weeks)	Design	Age range (years)	Paroxetine dosages (mg/day)	Number of patients
329	8	Randomised (1:1:1); double blind; parallel groups; placebo controlled and active (imipramine) controlled; flexible dose.	12 – 18	20 – 40	271
377	12	Randomised (2:1); double blind; parallel groups; placebo controlled; flexible dose.	13 – 18	20 – 40	274
701	8	Randomised (1:1); double blind; parallel groups; placebo controlled; flexible dose.	7 – 17	10 – 50	203

Data from MHRA still secret Assessment report 4 June 2003

Seroxat paed ar swsdc04june03

5

Adverse event text was searched in the following way:

Preferred term is '*emotional lability*'

and the verbatim term includes any reference to:

'*attempt*'

'*cut*'

'*gas*'

'*hang*'

'*hung*'

'*jump*'

'*mutilat*' [includes '*mutilate*', '*mutilated*', '*mutilation*']

'*overdos*'

'*self damag*' or '*self-damag*'

'*self harm*' or '*self-harm*'

'*self inflict*' or '*self-inflict*'

'*self injur*' or '*self-injur*'

'*shoot*'

'*slash*'

'*suic*'

or the preferred term is '*overdose*' or '*intentional overdose*'.

Possibly suicide related behaviour

The Applicant labels all events discovered by the above search strategy as being 'possibly related to suicidality'. The table below shows the number of cases in these paediatric trials in MDD for paroxetine and placebo.

	Paroxetine % (n/N)	Placebo % (n/N)	Relative Risk (95% CI)	P-value
'On therapy' period	3.7% (14/378)	2.5% (7/285)	1.5 (0.6, 3.4)	0.50
'On therapy' + 30 day follow-up	5.3% (20/378)	2.8% (8/285)	1.9 (0.8, 4.2)	0.12

The Applicant then goes on to further include events screened by the same search strategy in paediatric trials of obsessive compulsive disorder and social anxiety disorder. When adding these to the MDD data from above, the absolute rates in both active and placebo groups reduced. This is because whilst the denominators approximately double, the numerators (i.e. the number of cases in the OCD and SADP trials) only increase by a few patients. The Applicant presents the following results:

Data from all studies including children even for other indications

	Paroxetine % (n/N)	Placebo % (n/N)	Relative Risk (95% CI)	P-value
'On therapy' period	2.4% (18/738)	1.1% (7/647)	2.3 (0.9, 5.4)	0.07
'On therapy' + 30 day follow-up	3.4% (25/738)	1.2% (8/647)	2.7 (1.2, 6.0)	0.01

In conclusion, with respect to safety – and suicidality in particular – even the non-statistically significant increases seen in the depression-only tables give rise for concern given the high upper end of the 95% confidence interval for the relative risk (upper limits of 3.4 and 4.2). With regards the 'all studies' data, the Applicant dismisses the results limited to 'during therapy' as 'not statistically significant'. Although the *P*-value is 0.07 (which does not quite reach the conventional, although arbitrary, level of 0.05), the 95% confidence interval for the relative risk ranges from 0.9 to 5.4. This means that any possibility of a protective effect is minimal, but the excess risk could be over 5-fold.

MHRA Report
December 10 2003

Recommends
cessation of use of all
antidepressants except
fluoxetine for
depressed youth under
the age of 18

No statistical difference
for suicidality

LETTERS TO THE EDITOR

BRITISH WARNINGS ON SSRI_s QUESTIONED

To the Editor:

A report from the British Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) of December 10, 2003, recommends cessation of use of all antidepressants except fluoxetine for depressed youths under the age of 18. We support careful scrutiny about the risks and benefits of antidepressant medications in children and adolescents. However, the MHRA has overstated the risks and underestimated the possible benefits of antidepressants for the treatment of pediatric depression.

The MHRA reports that suicidality is a side effect of antidepressants other than fluoxetine. However, none of the reported differences with regard to suicidality between any of the drugs and placebo are statistically significant, even with very large samples (see Table 1). Moreover, the definition of "suicidality" is unclear and appears to include ideation, self-harm, and actual suicide attempts. Furthermore, there was not a single suicide in studies that included 1,717 depressed youths.

Different rates of suicidality were cited in different sections of the report. For consistency, we comment on rates of suicidality described in the most detailed section of the report, devoted to efficacy trials for pediatric depression (pp. 6–18).

Sertraline shows a pooled difference on clinical response between drug and placebo of 10%. Two trials were combined and reported together in the literature as showing a significant difference between drug and placebo, whereas the MHRA disaggregated the two clinical trials and reported each as negative (Wagner et al., 2003). The difference between drug and placebo for suicidality of 2.7% (5/189) versus 1.1% (2/188) is not statistically significant. Therefore, it

would appear that the risk-benefit ratio is favorable and that the claim of increased suicidality with sertraline is not supported.

Citalopram was studied in two trials, of which one had positive results. The negative trial had a completion rate in the citalopram of only 60% (74/124), making interpretation of the results difficult. The MHRA reports that suicidal ideation decreased more in drug than placebo in both trials, and also that 3% (6/205) of placebo-treated subjects' depression worsened versus none (0/215) of those treated with citalopram ($p = .013$). The differential rate of suicidality (self-harm and suicidal thoughts) for drug versus placebo is not statistically significant (8.9% [19/205] versus 7.3% [15/213]). Thus, the MHRA claim that use of citalopram is associated with suicidality is not supported. One positive and one negative study does not prove lack of efficacy, but means that an additional study is indicated. Moreover, the MHRA ignored their own findings of improvement in suicidal ideation in their conclusions.

Paroxetine was studied in three trials, two of which were negative. The proportion of cases "possibly related" to suicidality was not significantly greater in drug versus placebo (3.7% [14/378] versus 2.5% [7/285]). This contrasts with initial warnings about suicidality and paroxetine issued by the MHRA on June 10, 2003.

Venlafaxine was studied in two trials, both of which were negative. The age range of 6–17 suggests that analyses stratified by age be conducted before rejecting this treatment for adolescent depression. The difference between drug and placebo for suicidality, 2% (3/169) versus 0% (0/165), is not significantly different.

Methodological issues that could influence conclusions about the risks and benefits of antidepressants include different definitions of response across studies, no standard definition of suicidality, lack of monitoring of compliance, need to stratify analyses by age, and high rate of attrition in some studies. The greatest problem is the lack of public access and disclosure of these data sets in a timely manner.

We disagree with the MHRA warning of an increased risk of suicidality in sertraline, citalopram, and paroxetine, since in none of these studies was there a statistically significant increased rate in drug versus placebo. The MHRA also underestimated the potential benefits from sertraline and citalopram for depression, and for citalopram for reduction of suicidality. Additional replication studies and careful monitoring of all depressed youths for suicidality regardless of treatment status

TABLE 1
Rates of Suicidality in Antidepressant and Placebo
Results From 6 Clinical Efficacy Trials

Drug	N	Suicidality (%)		p
		Drug	Placebo	
Fluoxetine	458	3.9	3.9	.95
Sertraline	373	2.7	1.1	.05
Citalopram	418	8.9	7.3	.00
Paroxetine	643	3.7	2.5	.00
Venlafaxine	334	2.0	0.0	.04

Abbreviations: self-harm, or attempt.

FDA Reaction: Memorandum; Hearing 2.2.04

FDA Issues Public Health Advisory on Cautions for Use of Antide... <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01283.html>



[FDA Home Page](#) | [Search FDA Site](#) | [FDA A-Z Index](#) | [Contact FDA](#)

FDA Talk Paper

TD4-08
March 22, 2004

Media Inquiries: 202-827-6242
Consumer Inquiries: 888-INFO-FDA

FDA Issues Public Health Advisory on Cautions for Use of Antidepressants in Adults and Children

The Food and Drug Administration today issued a Public Health Advisory that provides further cautions to physicians, their patients, and families and caregivers of patients about the need to closely monitor both adults and children with depression, especially at the beginning of treatment, or when the doses are changed with either an increase or decrease in the dose.

FDA has been closely reviewing the results of antidepressant studies in children, since June 2003, after an initial report on studies with paroxetine (Paxil), and subsequent reports on studies of other drugs, appeared to suggest an increased risk of suicidal thoughts and actions in the children given antidepressants. There were no suicides in any of the trials. On close examination of the initial reports, it was unclear whether certain behaviors reported in these studies represented actual suicide attempts, or other self-injurious behavior that was not suicide-related.

FDA has initiated a full review of these reported behaviors by experts in such evaluation. However, it is not yet clear whether antidepressants contribute to the emergence of suicidal thinking and behavior. The agency is advising clinicians, patients, families and caregivers of adults and children that they should closely monitor all patients being placed on therapy with these drugs for worsening depression and suicidal thinking, which can occur during the early period of treatment. The agency is also advising that these patients be observed for certain behaviors that are known to be associated with these drugs, such as anxiety, agitation, panic attacks, insomnia, irritability, hostility, impulsivity, akathisia (severe restlessness), hypomania, and mania, and that physicians be particularly vigilant in patients who may have bipolar disorder.

FDA is asking manufacturers to change the labels of ten drugs to include stronger cautions and warnings about the need to monitor patients for the worsening of depression and the emergence of suicidal ideation, regardless of the cause of such worsening.

The drugs under review include bupropion, citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, mirtazapine, nefazodone, paroxetine, sertraline, escitalopram and venlafaxine. It should be noted that the only drug that has received approval for use in children with major depressive disorder is fluoxetine (Prozac). Several of these drugs are approved for the treatment of obsessive-compulsive disorder in pediatric patients, i.e., sertraline (Zoloft), fluoxetine (Prozac), and fluvoxamine (Luvox). Luvox is not approved as an antidepressant in the United States.

These interim actions follow recommendations made by FDA's Psychopharmacologic Drugs and Pediatric Subcommittee of the Anti-Infective Drugs Advisory Committees, which met on February 2, 2004. The advisory committee members advised FDA that the labeling should draw more attention to the need to monitor patients being treated with certain antidepressants.

FDA has previously noted (in Public Health Advisory and a Talk Paper T03-70 published Oct. 27, 2003) the possible finding of increased suicidal thinking or behavior, but emphasized that it was not clear that the drugs caused such events and additional analyses were being done to allow FDA to seek more definitive answers.



- **Possibly Suicide-Related:** Any events including thoughts or behaviors the sponsor considered to represent possible suicidality
- **Suicide Attempt:** Subset of “Possibly Suicide-Related” events that included behaviors the sponsor considered to represent self-harm

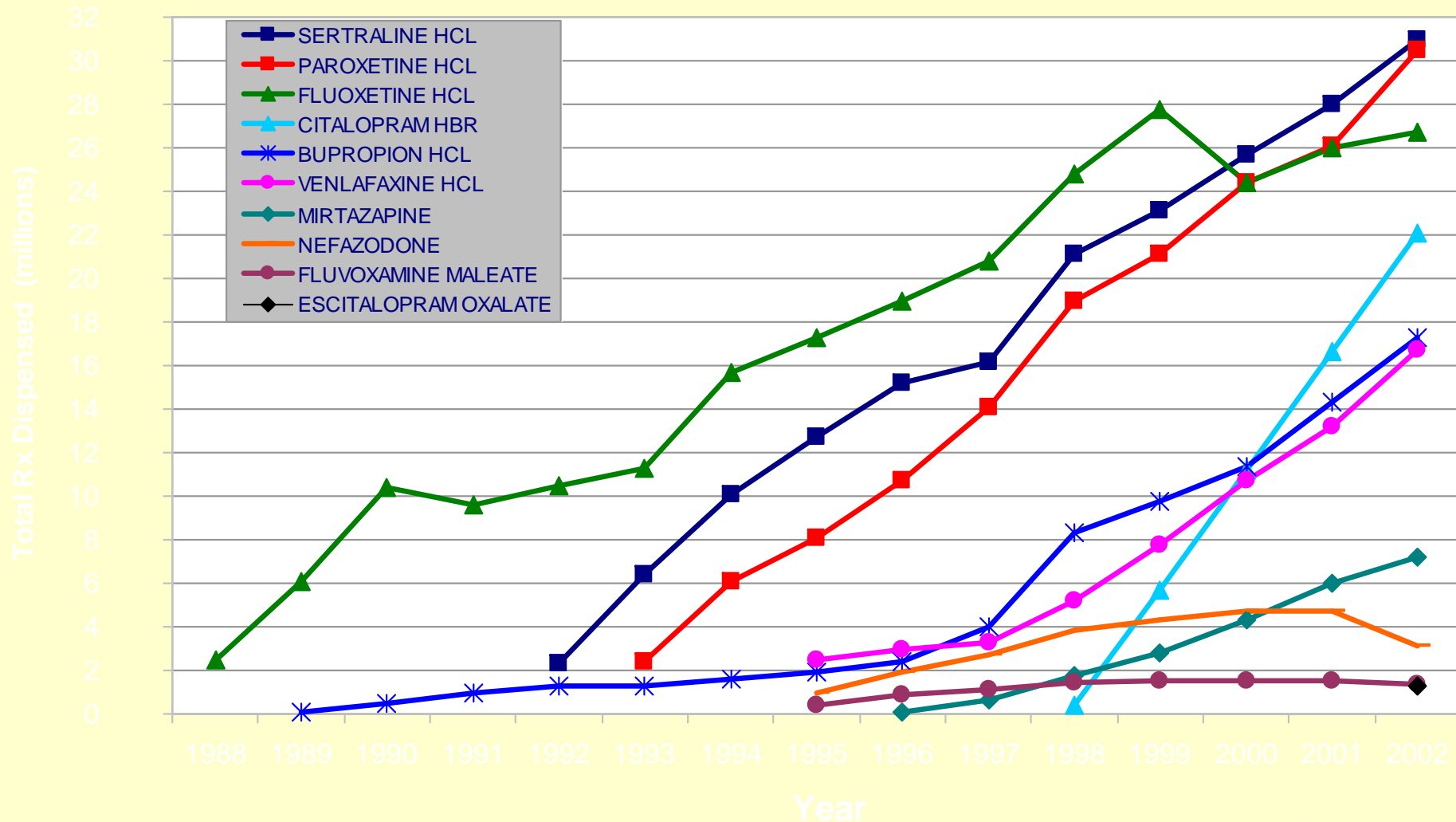
Appendix 2a
Risk [n/N(%)] and Risk Ratio for Patients with Events Classified as “Possibly Suicide-Related” and “Suicide Attempts”
in Pediatric Studies of Major Depressive Disorder
[All subjects; On-Therapy Data]

Drug/Study Number	“Possibly Suicide-Related”			“Suicide Attempts”		
	Drug	Placebo	Risk Ratio	Drug	Placebo	Risk Ratio
Paroxetine/329	6/93(6.5%)	1/88(1.1%)	5.9	5/93(5.4%)	0/88(0)	--
Paroxetine/377	7/181(3.9%)	4/95(4.2%)	0.9	7/181(3.9%)	4/95(4.2%)	0.9
Paroxetine/701	1/104(1.0%)	1/102(1.0%)	1.0	1/104(1.0%)	1/102(1.0%)	1.0
Fluoxetine/HCCJ	0/21(0)	1/19(5.3%)	--	0/21(0)	1/19(5.3%)	--
Fluoxetine/HCJE	3/109(2.8%)	4/110(3.6%)	0.8	0/109(0)	2/110(1.8%)	--
Fluoxetine/X065	2/48(4.2%)	2/48(4.2%)	1.0	2/48(4.2%)	0/48(0)	--
Sertraline/A050-1001	4/97(4.1%)	0/91(0)	--	1/97(1.0%)	0/91(0)	--
Sertraline/A050-1017	2/92(2.2%)	2/93(2.2%)	1.0	2/92(2.2%)	2/93(2.2%)	1.0
Venlafaxine/382	5/80(6.25%)	1/85(1.18%)	5.3	2/80(2.50%)	1/85(1.18%)	2.1
Venlafaxine/394	8/102(7.84%)	0/94(0)	--	2/102(1.96%)	0/94(0)	--
Citalopram/CIT-MD-18	1/89(1%)	2/85(2%)	0.5	1/89(1%)	1/85(1%)	1.0
Citalopram/94404	16/121(13%)	9/112(8%)	1.6	16/121(13%)	9/112(8%)	1.6
Nefazodone/CN104-141	1/95(1.1%)	0/95(0)	--	1/95(1.1%)	0/95(0)	--
Nefazodone/CN104-187	1/184(0.5%)	0/94(0)	--	1/184(0.5%)	0/94(0)	--
Mirtazapine/003-045	1/170(0.59%)	1/88(1.14%)	0.5	0/170(0)	1/88(1.14)	--



- An estimated 157 million prescriptions dispensed in the U.S. in 2002
 - Market Leaders
 - Sertraline (~ 20%)
 - Paroxetine (~ 19%)
 - Fluoxetine (~ 17%)
 - Citalopram (~ 14%)

Total U.S. Prescriptions Dispensed* Annually for Selected Antidepressants, All Ages, 1988-2002



- Younger pediatric population (1-11 years)
 - In 2002, an estimated 2.7 million prescriptions (~ 2% of total) dispensed
 - Sertraline (31%), paroxetine (18%), fluoxetine (16%)
- Adolescent population (12-17 years)
 - In 2002, an estimated 8.1 million prescriptions (~ 5% of total) dispensed
 - Sertraline (26%), paroxetine (22%), bupropion (13%)

SSRI Use in Dutch, German & United States' Youths: Cause for Concern?

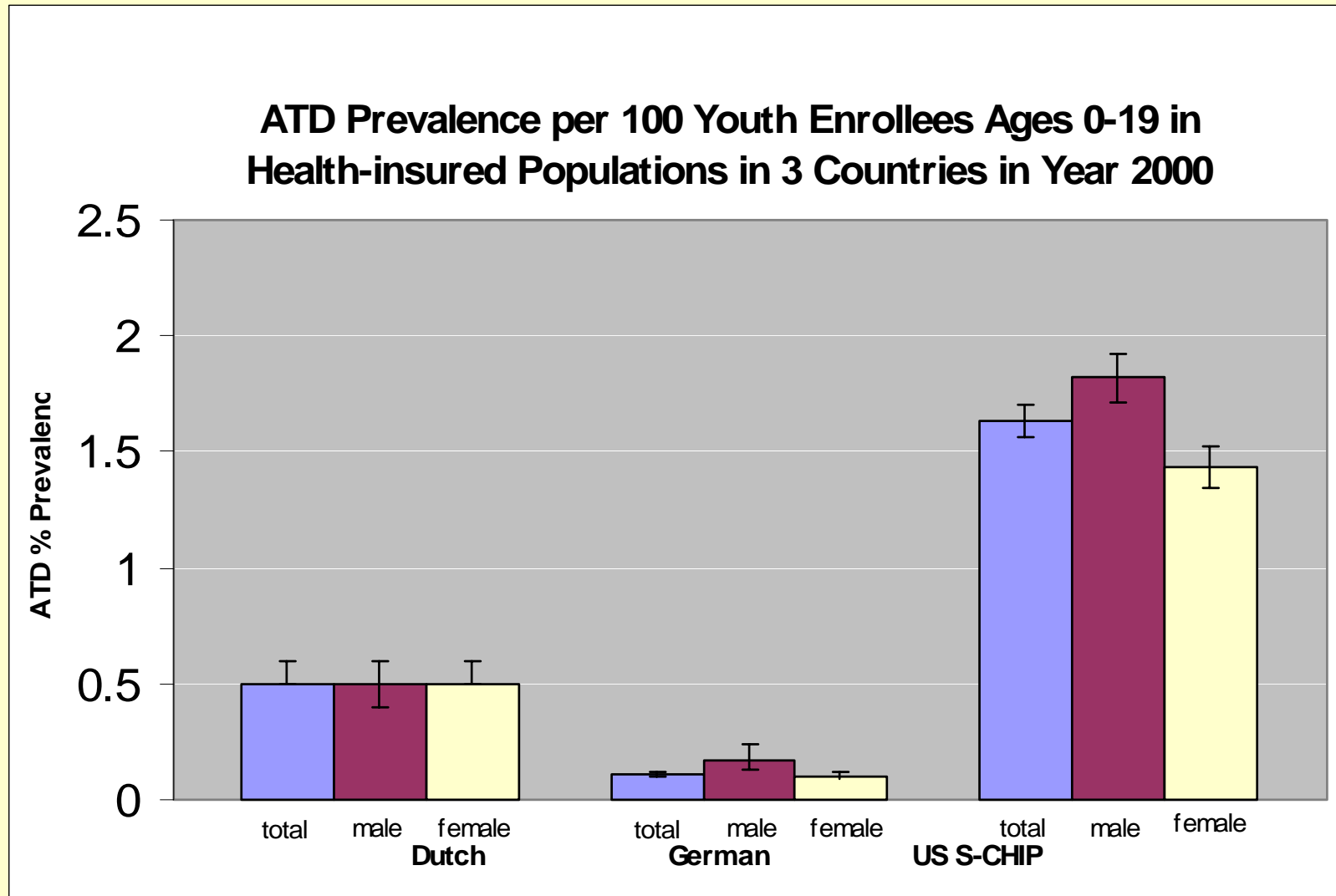
- Data presented at the same time at the International Society of Pharmacoepidemiology, Bordeaux, August 21, 2004
- **J. M. Zito, PhD,^{1,2}, J. M. Fegert, MD,³ L. van den Berg, PhD,⁴ H. Tobi, PhD,⁴ Gardner, J.F., ScM,¹ and K. Janhsen, PhD⁵**
- **University of Maryland School of Pharmacy¹ & School of Medicine²;**
- **University of Ulm, Germany³; University of Groningen, Netherlands⁴;**
- **University of Bremen⁵**

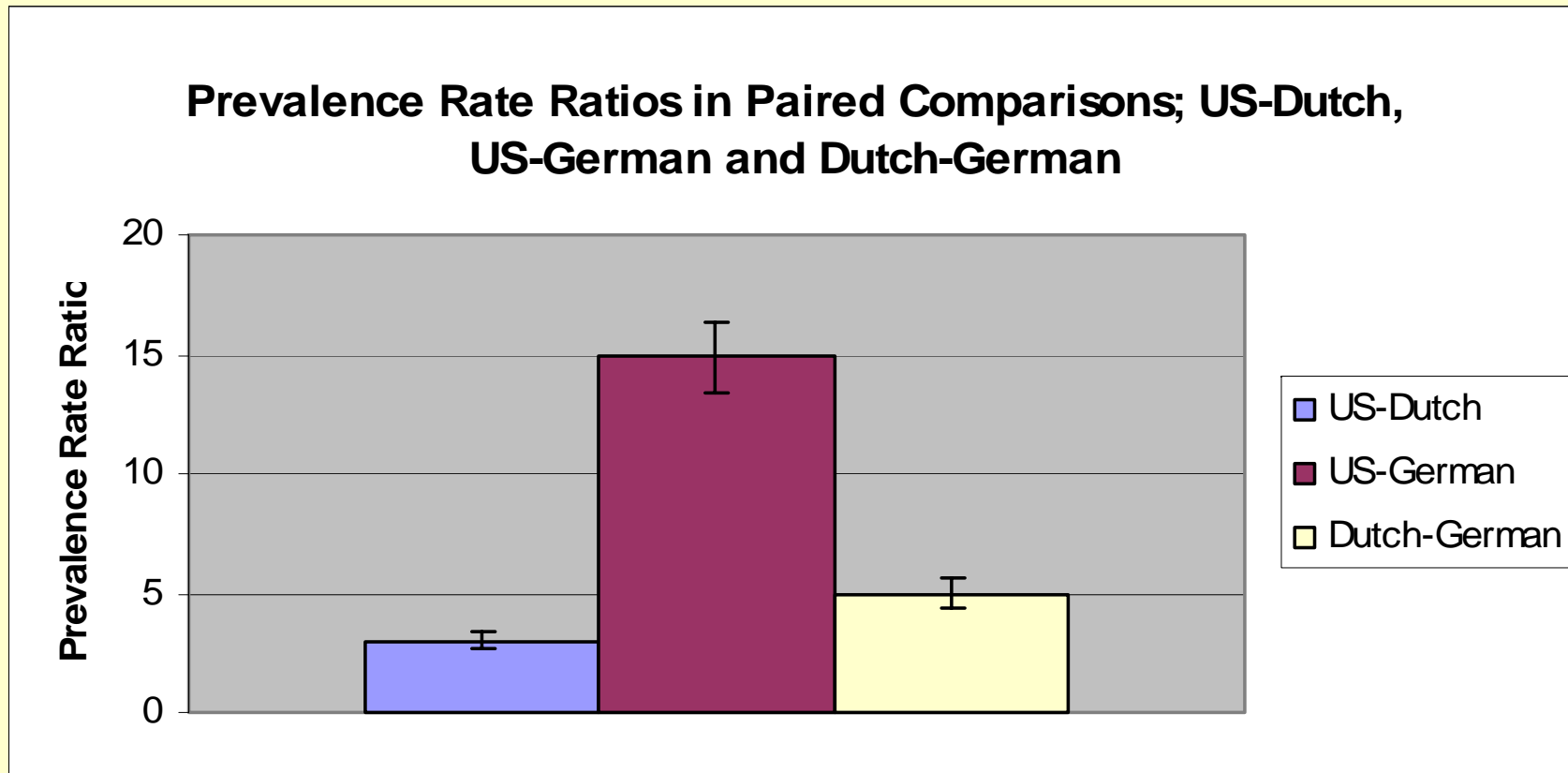
- **Compare prevalence data across cultures with similar child psychiatry treatment philosophies to:**
 - **Gauge the exposure rate to SSRIs**
 - **Estimate the disparity in ATD use**
 - **Facilitate the proposal of an observational study to assess the risk of serious ADEs in ATD-treated youths**

- **Data Sources**
 - Dutch cohort: 72,570 enrollees
 - German cohort: 480,680 enrollees
 - Mid-Atlantic state S-CHIP* cohort: 125,157 enrollees
 - **Antidepressant Medication Utilization**
 - Annual Prevalence [& 95% Confidence Interval (CI)]: nr of youths with 1 or more prescription dispensings for an antidepressant (ATD) per 100 youth enrollees in 2000
- *Family income up to 200% of federal poverty level

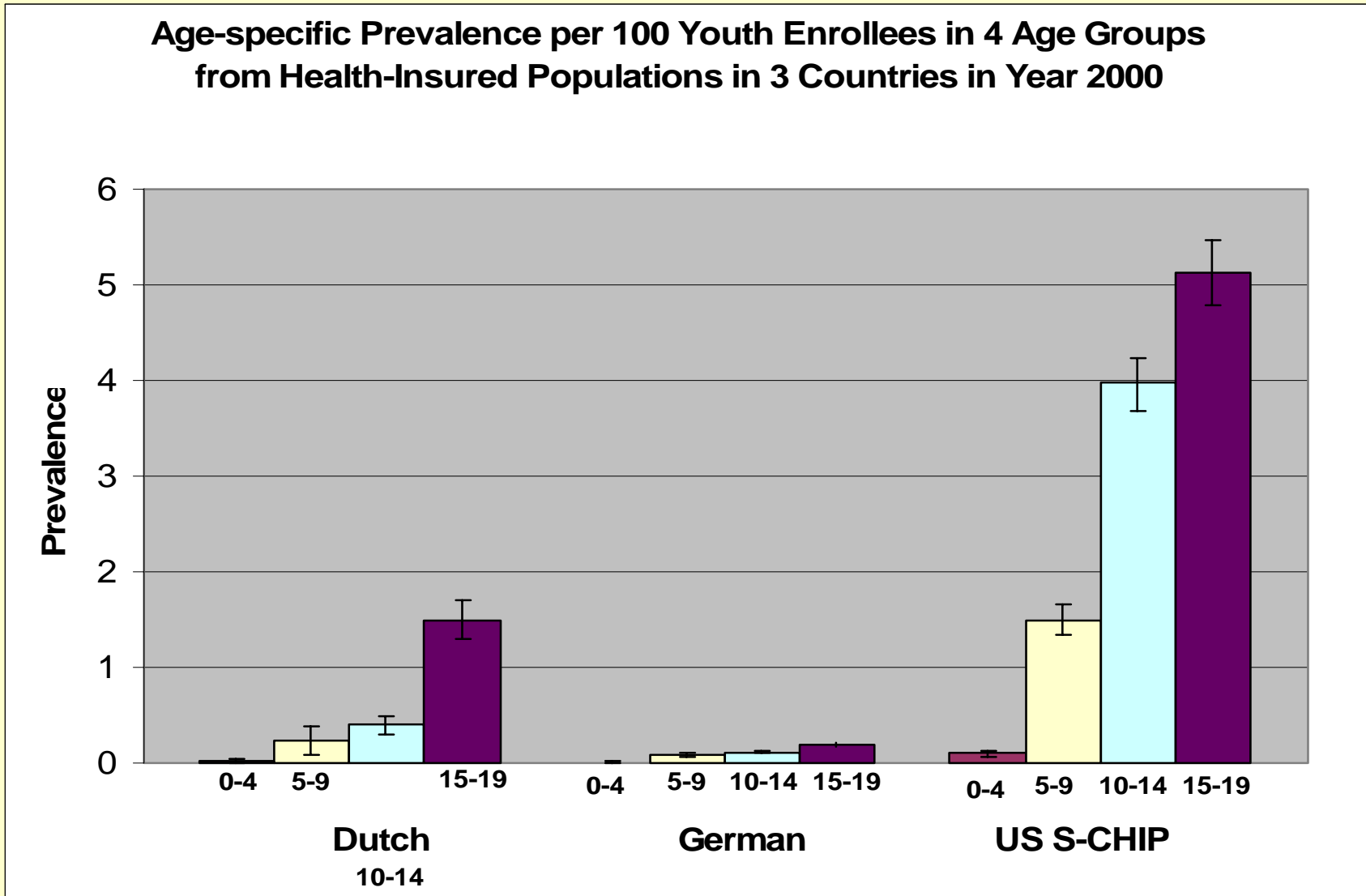
- **Study Measures**
 - **Percent Period Prevalence (& CI) for youths <20 years**
 - **Prevalence Rate Ratio (& CI) to show the change in use across the 3 country data sets**
 - **Age- and gender-specific prevalence for ATD and in 3 subclasses: SSRI, Other ATDs and TCA**
 - **Top 5 antidepressants utilized in 2000**
 - **Extent of multiple ATD use during the year**

Results

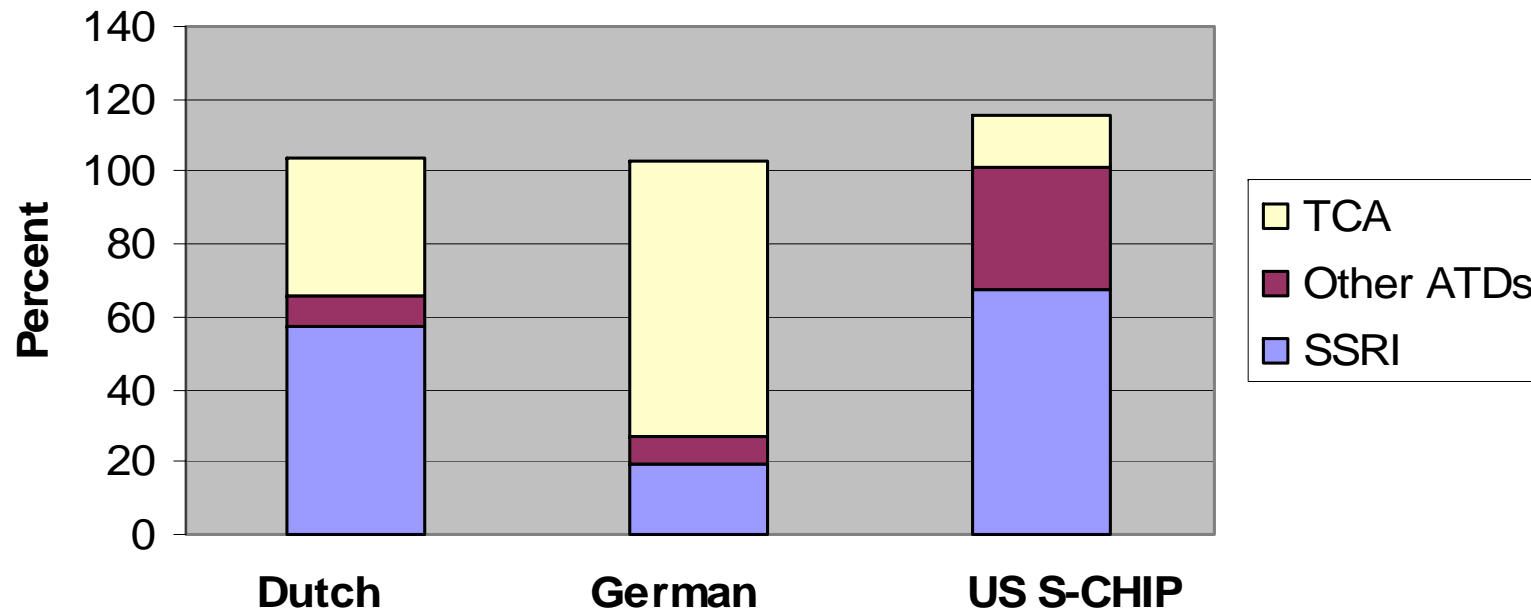




Results



**Proportional Subclass Use Among ATD Users in Year 2000
for 3 Subclasses; SSRIs, Other ATDs and TCAs**



Results

Leading antidepressants as a proportion of all ATD users						
	Dutch		German *)		US-SCHIP	
	n=390	%	n=522	%	n=2067	%
Drug 1	Paroxetine	27	Imipramine	32	Paroxetine	24
Drug 2	Amitriptyline	16	Amitriptyline	13	Sertraline	23
Drug 3	Fluoxetine	14	Opipramol	12	Fluoxetine	18
Drug 4	Imipramine	14	Doxepine	11	Bupropion	18
Drug 5	Fluvoxamine	9	Fluoxetine	7	Trazodone	7
> 1 drug	5.9%		5.4%		21.3%	

*) No herbal medicines included

Bücheler_23.02.2004

Auswertung Antidepressiva

2

Anti-depressiva	alle Altersklassen: 0-16 Jahre	Anteil an Antidepressivaverordnungen	Altersklassen				
			0-11 Monate	1 Jahr bis 2 Jahre	3-6 Jahre	7-11 Jahre	12-16 Jahre einschließlich
alle Antidepressivaverordnungen	681	100,00%					
Johanniskrautextrakt	268	39,35%	0	5	22	101	140
Imipramin	194	28,49%	0	0	21	108	65
Johanniskrautextrakt-Kombinationen	96	14,10%	0	0	11	30	55
Fluoxetin	21	3,08%	0	0	0	4	17
Opipramol	19	2,79%	0	0	0	4	15
Clomipramin	18	2,64%	0	0	2	9	7
Desipramin	17	2,50%	0	0	0	9	8
Amitriptylin	13	1,91%	1	0	0	3	9
Doxepin	10	1,47%	0	0	1	0	9
Trimipramin	7	1,03%	0	0	0	1	6
Moclobemid	5	0,73%	0	0	0	2	3
Paroxetin	4	0,59%	0	0	0	0	4
Maprotilin	3	0,44%	0	0	0	0	3
Citalopram	2	0,29%	0	0	0	0	2
Procain	1	0,15%					
Dosulepin	1	0,15%					
Amitriptylinoxid	1	0,15%	0	1	0	0	0
Trazodon	1	0,15%					

St John`s wart; prrecription of family doctors and pediatricians

Off – label use

off-label Verordnungen	Alle Altersklassen	off-label Anteil an der wirkstoffspezifischen Verordnungszahl= wirkstoffspezifische off-label Quotel	Altersklassen					Begründung für off-label use
			0-11 Monate	1 Jahr bis 2 Jahre	3-6 Jahre	7-11 Jahre	12-16 Jahre einschließlich	
Antidepressiva	249	36,56%						
Johanniskraut- extract	147	54,85%	0	5	22	100	20	
Johanniskraukom- binationen	25	26,04%	0	0	10	15	0	
Fluoxetin	21	100,00%	0	0	0	4	17	(keine Erfahrung bei Kinder unter 18 Jahren)
Imipramin	21	10,82%	0	0	21	0	0	(off-label use nicht auszuschließen, da erst ab 5 Jahre zugelassen)
Desipramin	17	100,00%	0	0	0	9	8	
Paroxetin	4	100,00%	0	0	0	0	4	
Maprotilin	3	100,00%	0	0	0	0	3	(nicht bei Kindern und Jugendlichen)
Citalopram	2	100,00%	0	0	0	0	2	(Beh. von Kindern < 18 J wird nicht empfohlen, da kein Wirkungs- und Sicherheitsnach- weis)
Clomipramin	2	11,11%	0	0	2	0	0	(off-label use nicht auszuschließen, da erst ab 5 Jahren zugelassen)
Moclobemid	2	40,00%	0	0	2	0	0	("nicht bei Kindern zugelassen")
Amitriptylin	1	7,69%	1	0	0	0	0	(bei Kindern unter 16 nur bei zwingender Indikation)

Major findings

- **Wide disparity across systems: US S-CHIP 15 x greater than in German and 3 x greater than in Dutch cohorts, despite similar theoretical approach to child psychiatry.**
- **Older girls most prominent in Dutch and German youths whereas 5-14 year olds in US cohort are prominent—a new trend that may be associated with other conditions, e.g. ADHD.**
- **Prevalence data are applicable to efforts to assess the safety of SSRIs in community-treated cohorts.**

- **Outcomes of antidepressant treatment, duration of medication, combinations and side effect profiles should be assessed in prospective evaluation to establish:**
 - **Effectiveness**
 - **Duration and reasons for discontinuation**
 - **Frequency of serious ADEs**
- **Clinical rating scales are needed for consistent measurement of ADEs**



Klinik für Kinder- und Jugend- psychiatrie/Psychotherapie

Prof. Dr. med. Jörg M. Fegert

Steinhövelstraße 5
89075 Ulm

Tel. 0731/500-33544/45

Fax 0731/500-33546

e-mail: joerg.fegert@medizin.uni-ulm.de

