

IQWiG-Berichte – Jahr: 2009 Nr. 55

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

**Abschlussbericht**

Auftrag A05-20A  
Version 1.1  
Stand: 18.08.2010

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

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

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

22.02.2005

**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

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang G dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige, an der Berichterstellung unmittelbar beteiligt:

- Prof. Dr. Thomas Becker, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie II, Universität Ulm, Bezirkskrankenhaus Günzburg
- Markus Kösters, Dipl.-Psych., Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie II, Universität Ulm, Bezirkskrankenhaus Günzburg
- Dr. Dr. Stefan Weinmann, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Externes Review des Vorberichts:

- Dr. Hans Wille, Institut für Pharmakologie, Klinikum Bremen-Mitte gGmbH

**Schlagwörter:** Depression, Duloxetin, Venlafaxin, SNRI, selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, systematische Übersicht

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>xxviii</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>xxxii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung</b> .....	<b>8</b>
<b>3 Projektablauf</b> .....	<b>9</b>
<b>3.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>9</b>
<b>3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht</b> .....	<b>10</b>
<b>3.3 Änderungen im Vergleich zum Abschlussbericht Version 1.0</b> .....	<b>11</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>13</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>13</b>
4.1.1 Population.....	13
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung .....	13
4.1.3 Zielgrößen .....	13
4.1.4 Studientypen.....	14
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika .....	15
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien .....	16
<b>4.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>17</b>
4.2.1 Literaturrecherche .....	17
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien .....	18
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien .....	19
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien .....	19
4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht .....	20
<b>4.3 Informationsbewertung</b> .....	<b>20</b>
<b>4.4 Informationssynthese und -analyse</b> .....	<b>22</b>
4.4.1 Charakterisierung der Studien.....	23
4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	24
4.4.3 Meta-Analyse .....	27

4.4.4	Sensitivitätsanalysen .....	28
4.4.5	Subgruppenanalysen.....	29
<b>4.5</b>	<b>Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....</b>	<b>31</b>
4.5.1	Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	31
4.5.2	Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts.....	31
<b>5</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>32</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>32</b>
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche .....	32
5.1.2	Studienregister.....	34
5.1.3	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen .....	37
5.1.4	Anfrage an Hersteller .....	38
5.1.5	Anfrage an Autoren.....	46
5.1.6	Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht .....	46
5.1.7	Resultierender Studienpool .....	46
<b>5.2</b>	<b>Duloxetin .....</b>	<b>55</b>
5.2.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien – Duloxetin.....	55
5.2.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	55
5.2.1.2	Studien- und Publikationsqualität .....	72
5.2.2	Ergebnisse zu Therapiezielen – Duloxetin.....	76
5.2.2.1	Remission .....	78
5.2.2.2	Änderung der depressiven Symptomatik .....	90
5.2.2.3	Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen.....	112
5.2.2.3.1	Angst .....	115
5.2.2.3.2	Schmerz.....	125
5.2.2.3.3	Kognition.....	133
5.2.2.3.4	Somatische Symptome .....	134
5.2.2.4	Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik.....	141
5.2.2.5	Mortalität .....	143
5.2.2.6	Suizidalität / Suizide / versuchte Suizide .....	145
5.2.2.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	149
5.2.2.8	Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit .....	167
5.2.2.9	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	176
5.2.2.9.1	Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse.....	177

5.2.2.9.2	Sexuelle Dysfunktion .....	191
5.2.2.9.3	Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck .....	200
5.2.2.10	Komplikationen von Begleiterkrankungen (z. B. vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit) .....	206
5.2.3	Subgruppenanalysen – Duloxetin.....	207
5.2.3.1	Geschlecht .....	207
5.2.3.2	Schweregrad .....	211
5.2.3.3	Behandlungsresistenz .....	215
5.2.3.4	Versorgungssetting .....	215
5.2.3.5	Vorliegen psychiatrischer und / oder somatischer Komorbidität.....	215
5.2.3.6	Alter.....	215
5.2.3.7	Dosis.....	216
5.2.3.8	Begleitende antidepressive Behandlungen.....	216
5.2.3.9	Spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik.....	217
5.2.4	Sensitivitätsanalysen .....	218
5.2.5	Zusammenfassung der Ergebnisse – Duloxetin .....	219
<b>5.3</b>	<b>Venlafaxin .....</b>	<b>235</b>
5.3.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien – Venlafaxin .....	235
5.3.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	235
5.3.1.2	Studien- und Publikationsqualität .....	287
5.3.1.2.1	Umgang mit Studien mit groben Mängeln.....	288
5.3.2	Ergebnisse zu Therapiezielen – Venlafaxin .....	297
5.3.2.1	Remission .....	301
5.3.2.2	Änderung der depressiven Symptomatik .....	328
5.3.2.3	Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen.....	381
5.3.2.3.1	Angst .....	392
5.3.2.3.2	Schmerz.....	409
5.3.2.3.3	Kognition.....	410
5.3.2.3.4	Schlaf.....	413
5.3.2.3.5	Energie .....	414
5.3.2.4	Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik.....	417
5.3.2.5	Mortalität .....	423
5.3.2.6	Suizidalität / Suizide / versuchte Suizide .....	429
5.3.2.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	436

5.3.2.8	Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit .....	458
5.3.2.9	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	468
5.3.2.9.1	Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse.....	473
5.3.2.9.2	Sexuelle Dysfunktion .....	506
5.3.2.9.3	Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck .....	509
5.3.2.10	Komplikationen von Begleiterkrankungen (z. B. vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit) .....	515
5.3.3	Subgruppenanalysen – Venlafaxin.....	516
5.3.3.1	Geschlecht .....	517
5.3.3.2	Schweregrad .....	522
5.3.3.3	Behandlungsresistenz .....	526
5.3.3.4	Versorgungssetting.....	526
5.3.3.5	Vorliegen psychiatrischer und / oder somatischer Komorbidität.....	528
5.3.3.6	Alter.....	529
5.3.3.7	Dosis.....	532
5.3.3.8	Begleitende antidepressive Behandlungen.....	532
5.3.3.9	Spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik.....	532
5.3.4	Sensitivitätsanalysen .....	534
5.3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse – Venlafaxin .....	536
<b>5.4</b>	<b>Direktvergleich Duloxetin / Venlafaxin.....</b>	<b>568</b>
5.4.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien – Direktvergleich.....	568
5.4.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	568
5.4.1.2	Studien- und Publikationsqualität .....	573
5.4.2	Ergebnisse zu Therapiezielen – Direktvergleich.....	575
5.4.2.1	Remission .....	576
5.4.2.2	Änderung der depressiven Symptomatik .....	578
5.4.2.3	Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen.....	582
5.4.2.3.1	Angst .....	582
5.4.2.3.2	Schlaf.....	583
5.4.2.4	Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik.....	585
5.4.2.5	Mortalität.....	585
5.4.2.6	Suizidalität / Suizide / versuchte Suizide .....	586

5.4.2.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	587
5.4.2.8	Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit .....	595
5.4.2.9	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	597
5.4.2.9.1	Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse.....	597
5.4.2.9.2	Sexuelle Dysfunktion .....	599
5.4.2.9.3	Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck .....	601
5.4.2.10	Komplikationen von Begleiterkrankungen (z. B. vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit) .....	603
5.4.3	Subgruppenanalysen – Direktvergleich .....	604
5.4.3.1	Geschlecht .....	604
5.4.3.2	Schweregrad .....	605
5.4.3.3	Behandlungsresistenz .....	605
5.4.3.4	Versorgungssetting .....	605
5.4.3.5	Vorliegen psychiatrischer und / oder somatischer Komorbidität.....	605
5.4.3.6	Alter.....	606
5.4.3.7	Dosis.....	606
5.4.3.8	Begleitende antidepressive Behandlungen.....	606
5.4.3.9	Spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik.....	606
5.4.4	Sensitivitätsanalysen .....	607
5.4.5	Zusammenfassung der Ergebnisse – Direktvergleich .....	608
<b>5.5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>615</b>
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>616</b>
<b>6.1</b>	<b>Datenlage und Qualität.....</b>	<b>616</b>
<b>6.2</b>	<b>Verfügbarkeit relevanter Studien bzw. Daten.....</b>	<b>621</b>
<b>6.3</b>	<b>Besonderheiten der Nutzenbewertung bei Antidepressiva.....</b>	<b>622</b>
6.3.1	Bewertung der Relevanz von intraindividuellen Unterschieden, Änderungen innerhalb einer Gruppe und Gruppenunterschieden.....	625
<b>6.4</b>	<b>Zusammenfassung der Beleglage und Interpretation relevanter Sachverhalte anhand der Literatur .....</b>	<b>630</b>
6.4.1	Remission, Änderung der depressiven Symptomatik, Rückfall, Rezidiv .....	630
6.4.2	Änderung von Einzelsymptomen / Begleitsymptomen.....	634
6.4.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität und soziales Funktionsniveau .....	640



6.4.4	Mortalität und Suizidalität.....	642
6.4.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	643
6.4.6	Subgruppen.....	649
6.4.7	Offene Forschungsfragen .....	656
<b>6.5</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht .....</b>	<b>657</b>
6.5.1	IR- vs. ER-Formulierung Venlafaxin.....	659
6.5.2	Betrachtung der SSRI als Wirkstoffklasse .....	659
6.5.3	Daten des Instituts für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP) ...	661
6.5.4	Sonstige Stellungnahmen zur Berichtsmethodik.....	661
6.5.4.1	Einschluss gepoolter Analysen.....	662
6.5.4.2	Studienselektion .....	662
6.5.4.3	Wirkeintritt als relevantes Zielkriterium .....	664
6.5.4.4	Umgang mit den Daten der Studie Wade 2007 .....	665
6.5.4.5	Umgang mit den Daten der Studie Nierenberg 2007 .....	665
<b>7</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>666</b>
<b>8</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>669</b>
<b>8.1</b>	<b>Duloxetine .....</b>	<b>669</b>
<b>8.2</b>	<b>Venlafaxin .....</b>	<b>675</b>
<b>8.3</b>	<b>Direktvergleich .....</b>	<b>688</b>
<b>9</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>689</b>
<b>Anhang A – Suchstrategien .....</b>		<b>709</b>
<b>Anhang B – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen.....</b>		<b>717</b>
<b>Anhang C – Liste der gescreenten systematischen Übersichten .....</b>		<b>730</b>
<b>Anhang D – Bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen .....</b>		<b>735</b>
<b>Anhang E – Ergebnisparameter und Messinstrumente .....</b>		<b>819</b>
<b>Anhang F – weitere Analysen.....</b>		<b>824</b>
<b>Anhang G – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....</b>		<b>869</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte in den Studien zu Duloxetin.....	xxxiv
Tabelle 2: Zusammenfassung zum Vergleich von Duloxetin mit Placebo bzw. SSRI.....	xxxiv
Tabelle 3: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte in den Studien zu Venlafaxin.....	xlii
Tabelle 4: Zusammenfassung zum Vergleich von Venlafaxin mit Placebo bzw. SSRI, TZA .....	xliii
Tabelle 5: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte in den Studien zum Direktvergleich .....	lii
Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zum Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin .....	liii
Tabelle 7: Übersicht der Einschlusskriterien .....	16
Tabelle 8: Übersicht der Ausschlusskriterien.....	16
Tabelle 9: Operationalisierung von Zielgrößen .....	25
Tabelle 10: Studienpool Duloxetin .....	49
Tabelle 11: Studienpool Venlafaxin.....	50
Tabelle 12: Studienpool Direktvergleich .....	52
Tabelle 13: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Duloxetin).....	57
Tabelle 14: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Duloxetin) .....	63
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Duloxetin) .....	70
Tabelle 16: Studien- und Publikationsqualität (Duloxetin).....	73
Tabelle 17: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Depression (Duloxetin) .....	77
Tabelle 18: Definitionen für Remission, Ansprechen und Rückfall (Duloxetin) .....	79
Tabelle 19: Remissionsraten im HAMD-17 (Duloxetin; LOCF- und MMRM- Auswertung) .....	81
Tabelle 20: Remissionsraten in der MADRS (Duloxetin; LOCF- und MMRM- Auswertung) .....	85
Tabelle 21: Ansprechraten im HAMD (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung) .....	92
Tabelle 22: Ansprechraten in der MADRS (Duloxetin; LOCF- und MMRM- Auswertung) .....	96
Tabelle 23: HAMD-17 – Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung).....	102
Tabelle 24: MADRS – Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung).....	106

Tabelle 25: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Energie, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Duloxetin).....	113
Tabelle 26: HAMA – Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung).....	116
Tabelle 27: HADS – Angst Subskala (Duloxetin; primäre Auswertung).....	123
Tabelle 28: VAS – Item „Overall Pain Severity“ (Duloxetin; primäre Auswertung).....	126
Tabelle 29: BPI – Item „Average Pain“ (Duloxetin; primäre Auswertung).....	131
Tabelle 30: MMSE (Duloxetin; primäre Auswertung).....	133
Tabelle 31: SSI-28 (Duloxetin; primäre Auswertung).....	135
Tabelle 32: SQ-SS (Duloxetin; primäre Auswertung).....	139
Tabelle 33: Rückfallraten gemessen anhand des CGI-S und der DSM-IV-Kriterien (Duloxetin).....	142
Tabelle 34: Mortalität (Duloxetin).....	143
Tabelle 35: Suizidalität als SUE (Duloxetin).....	146
Tabelle 36: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Lebensqualität (Duloxetin).....	149
Tabelle 37: SF-36 (Duloxetin; primäre Auswertung).....	151
Tabelle 38: QLDS-Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung).....	160
Tabelle 39: Q-LES-Q (Duloxetin; primäre Auswertung).....	164
Tabelle 40: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – soziales Funktionsniveau (Duloxetin).....	167
Tabelle 41: EWPS (Duloxetin; primäre Auswertung).....	169
Tabelle 42: SDS (Duloxetin; primäre Auswertung).....	171
Tabelle 43: Übersicht Zielparameter unerwünschte Ereignisse und patientenrelevante Skalen zu sexueller Dysfunktion (Duloxetin).....	176
Tabelle 44: Unerwünschte Ereignisse: Gesamtraten und Studienabbrüche (Duloxetin).....	178
Tabelle 45: Sexuelle Dysfunktion – nur Studien mit vorhandenen Skalendaten (Duloxetin).....	193
Tabelle 46: Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Duloxetin).....	201
Tabelle 47: Subgruppenanalyse: mittlere HAMD17-Änderung nach Geschlecht (Duloxetin).....	208
Tabelle 48: Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Duloxetin).....	228
Tabelle 49: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen (Duloxetin).....	230

Tabelle 50: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin) .....	242
Tabelle 51: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin).....	264
Tabelle 52: Charakterisierung der Studienpopulationen (Venlafaxin) .....	280
Tabelle 53: Studien- und Publikationsqualität (Venlafaxin).....	289
Tabelle 54: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Depression (Venlafaxin) .....	298
Tabelle 55: Definitionen für Remission, Ansprechen, Rückfall und Rezidiv (Venlafaxin) ..	304
Tabelle 56: Remissionsraten in der HAMD (Venlafaxin) .....	311
Tabelle 57: Remissionsraten in der MADRS (Venlafaxin) .....	317
Tabelle 58: Kombinierte Remissionsraten (Venlafaxin).....	322
Tabelle 59: Ansprechraten in der HAMD (Venlafaxin).....	331
Tabelle 60: Ansprechraten in der MADRS (Venlafaxin).....	337
Tabelle 61: Ansprechraten – kombiniertes oder auf CGI definiertes Kriterium (Venlafaxin).....	342
Tabelle 62: Mittlere Veränderung der HAMD-17 (Venlafaxin).....	353
Tabelle 63: Mittlere Veränderung der MADRS (Venlafaxin) .....	364
Tabelle 64: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Venlafaxin) .....	382
Tabelle 65: HAMA – Gesamtscore (Venlafaxin) .....	394
Tabelle 66: HADS – Angst-Subskala (Venlafaxin) .....	402
Tabelle 67: BSA (Venlafaxin).....	405
Tabelle 68: Covi-Skala (Venlafaxin) .....	406
Tabelle 69: VAS-Item „Overall Assessment of Pain“ (Venlafaxin).....	409
Tabelle 70: d2-Test (Venlafaxin) .....	410
Tabelle 71: MMSE (Venlafaxin).....	411
Tabelle 72: CFQ (Venlafaxin).....	412
Tabelle 73: Clinical Interview-Sleep Section (Venlafaxin) .....	413
Tabelle 74: MEI (Venlafaxin) .....	414
Tabelle 75: Rückfall- bzw. Rezidivraten (Venlafaxin) .....	418
Tabelle 76: Mortalität (Venlafaxin) .....	423
Tabelle 77: Suizidalität als SUE (Venlafaxin) .....	429

Tabelle 78: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Lebensqualität (Venlafaxin).....	436
Tabelle 79: SF-36 (Venlafaxin).....	442
Tabelle 80: QLDS (Venlafaxin).....	449
Tabelle 81: Q-LES-Q (Venlafaxin).....	451
Tabelle 82: GLF (Venlafaxin).....	455
Tabelle 83: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – soziales Funktionsniveau (Venlafaxin).....	458
Tabelle 84: EWPS (Venlafaxin).....	462
Tabelle 85: SAS-SR (Venlafaxin).....	463
Tabelle 86: SDS (Venlafaxin).....	465
Tabelle 87: Übersicht Zielparameter unerwünschte Ereignisse und patientenrelevante Skalen zu sexueller Dysfunktion (Venlafaxin).....	469
Tabelle 88: Unerwünschte Ereignisse (Venlafaxin).....	474
Tabelle 89: Sexuelle Dysfunktion – nur Studien mit vorhandenen Skalendaten (Venlafaxin).....	507
Tabelle 90: Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Venlafaxin).....	510
Tabelle 91: Subgruppenanalyse: HAMD / MADRS mittlere Änderung nach Geschlecht (Venlafaxin).....	518
Tabelle 92: Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Venlafaxin).....	550
Tabelle 93: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Wirkstoffklassen (Venlafaxin).....	557
Tabelle 94: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Einzelsubstanzen (Venlafaxin).....	562
Tabelle 95: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Direktvergleich).....	571
Tabelle 96: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Direktvergleich).....	572
Tabelle 97: Charakterisierung der Studienpopulationen (Direktvergleich).....	573
Tabelle 98: Studien- und Publikationsqualität (Direktvergleich).....	574
Tabelle 99: Definitionen für Remission und Ansprechen (Direktvergleich).....	576
Tabelle 100: Remissionsraten in der HAMD-17 (Direktvergleich; LOCF- und MMRM- Auswertung).....	577
Tabelle 101: Ansprechraten in der HAMD-17 (Direktvergleich; LOCF- und MMRM- Auswertung).....	579

Tabelle 102: HAMD-17 – Gesamtscore (Direktvergleich; primäre Auswertung).....	581
Tabelle 103: HAMA LOCF (Direktvergleich).....	582
Tabelle 104: PSQI LOCF (Direktvergleich) .....	584
Tabelle 105: Mortalität (Direktvergleich) .....	585
Tabelle 106: Suizidalität als SUE (Direktvergleich).....	586
Tabelle 107: SF-36 LOCF (Direktvergleich) .....	588
Tabelle 108: EQ-5D LOCF (Direktvergleich) .....	592
Tabelle 109: QLDS LOCF (Direktvergleich) .....	593
Tabelle 110: SDS LOCF (Direktvergleich) .....	596
Tabelle 111: Unerwünschte Ereignisse (Direktvergleich) .....	597
Tabelle 112: Sexuelle Dysfunktion – nur Studien mit vorhandenen Skalendaten (Direktvergleich) .....	600
Tabelle 113: Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Direktvergleich) .....	602
Tabelle 114: Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Direktvergleich) .....	613
Tabelle 115: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen (Direktvergleich) .....	614
Tabelle 116: Studie HMDH – BPI-SF “average pain”, MMRM (ITT, OC).....	761
Tabelle 117: Studie HMDH – BPI-SF “average pain”, MMRM (PP).....	762
Tabelle 118: Studie HMDH – BPI-SF “worst pain”, MMRM (ITT, OC) .....	763
Tabelle 119: Studie HMDH – BPI-SF “least pain”, MMRM (ITT, OC).....	764
Tabelle 120: Studie HMDH – BPI-SF “pain right now”, MMRM (ITT, OC).....	765
Tabelle 121: Studie HMDH – BPI-SF “average pain” – verschiedene Analysen (ITT, LOCF).....	766
Tabelle 122: Studie HMDH – BPI-SF ”interference average” (ITT, LOCF) .....	767
Tabelle 123: Ergebnisse aus der Synopse des „Abbreviated Clinical Study Report“ (ein vollständiger Studienbericht stand nicht zur Verfügung).....	767
Tabelle 124: Studie HMBH-b – VAS, MMRM (ITT) .....	768
Tabelle 125: Studie HMBH-b – VAS, ANCOVA (ITT) .....	771
Tabelle 126: Studie HMBH-a – VAS, MMRM (ITT) .....	772
Tabelle 127: Studie HMBH-a – VAS, ANCOVA (ITT) .....	775

Tabelle 128: Studie HMCV-a – VAS, MMRM (ITT) .....	776
Tabelle 129: Studie HMCV-a – VAS, MMRM (PP) .....	777
Tabelle 130: Studie HMCV-a – VAS, ANCOVA (ITT) .....	778
Tabelle 131: Studie HMCV-a – VAS, ANCOVA (PP) .....	779
Tabelle 132: Studie HMAY-a – VAS, MMRM (ITT) – Akutphase .....	780
Tabelle 133: Studie HMAY-a – VAS, ANCOVA (ITT) .....	786
Tabelle 134: Studie HMAT-b – VAS, MMRM (ITT) .....	789
Tabelle 135: Studie HMAT-b – VAS, ANCOVA (ITT) .....	795
Tabelle 136: Studie HMAY-b – VAS, MMRM (ITT).....	798
Tabelle 137 Studie HMAY-b – VAS, ANCOVA .....	804
Tabelle 138: Studie HMBV-a – VAS, MMRM (ITT) .....	807
Tabelle 139: Studie HMBV-a – VAS, ANCOVA (ITT) .....	810
Tabelle 140: Studie HMBV-a – SF-36, ANCOVA (ITT).....	811
Tabelle 141: Studie HMBC – VAS, Rang-Varianzanalyse (ITT) .....	812
Tabelle 142: Methodik der Auswertung der Endpunkte zum Schmerz (Studien mit Duloxetin).....	813
Tabelle 143: HAMD-17 – Gesamtscore (Duloxetin; sekundäre Auswertung) .....	824
Tabelle 144: MADRS – Gesamtscore (Duloxetin; sekundäre Auswertung) .....	828
Tabelle 145: HAMD-17 – Gesamtscore (Direktvergleich; sekundäre Auswertung).....	831
Tabelle 146: HAMD-17 – Gesamtscore nach Schweregrad (Duloxetin; primäre Auswertung; Studien mit angekündigter Analyse).....	861
Tabelle 147: Depressionsendpunkte nach Schweregrad (Venlafaxin; Studien mit angekündigter Analyse).....	866

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Phasenverlauf der Depression (adaptiert nach [38]).....	6
Abbildung 2: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening .....	33
Abbildung 3: Studienpool der Nutzenbewertung .....	47
Abbildung 4: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien .....	87
Abbildung 5: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien .....	87
Abbildung 6: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit- Akutstudien.....	88
Abbildung 7: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien.....	88
Abbildung 8: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien.....	88
Abbildung 9: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit- Akutstudien.....	89
Abbildung 10: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien .....	98
Abbildung 11: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien .....	98
Abbildung 12: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit- Akutstudien.....	99
Abbildung 13: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit- Akutstudien.....	99
Abbildung 14: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit- Akutstudien.....	99
Abbildung 15: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien .....	108
Abbildung 16: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien .....	109
Abbildung 17: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien .....	109
Abbildung 18: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien .....	110
Abbildung 19: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien .....	110
Abbildung 20: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien .....	110



Abbildung 21: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit- Akutstudien.....	120
Abbildung 22: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit- Akutstudien.....	120
Abbildung 23: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien .....	121
Abbildung 24: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit- Akutstudien.....	121
Abbildung 25: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit- Akutstudien.....	121
Abbildung 26: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien .....	122
Abbildung 27: Meta-Analyse VAS-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit- Akutstudien.....	129
Abbildung 28: Meta-Analyse VAS-Gesamtscore, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit- Akutstudien.....	130
Abbildung 29: Meta-Analyse SSI-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit- Akutstudien.....	137
Abbildung 30: Meta-Analyse SSI-Gesamtscore, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit- Akutstudien.....	138
Abbildung 31: Meta-Analyse SF-36, Summenscore psychische Gesundheit, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien .....	156
Abbildung 32: Meta-Analyse SF-36, Summenscore psychische Gesundheit, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien.....	157
Abbildung 33: Meta-Analyse SF-36, Summenscore körperliche Gesundheit, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien .....	157
Abbildung 34: Meta-Analyse SF-36, Summenscore körperliche Gesundheit, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien.....	157
Abbildung 35: Meta-Analyse QLDS-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit- Akutstudien.....	162
Abbildung 36: Meta-Analyse QLDS-Gesamtscore, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit- Akutstudien.....	162
Abbildung 37: Meta-Analyse SDS-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit- Akutstudien.....	173

Abbildung 38: Meta-Analyse SDS-Gesamtscore, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien.....	173
Abbildung 39: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien .....	182
Abbildung 40: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien .....	182
Abbildung 41: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien.....	183
Abbildung 42: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien.....	183
Abbildung 43: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien.....	183
Abbildung 44: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien.....	184
Abbildung 45: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien .....	185
Abbildung 46: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien .....	185
Abbildung 47: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien.....	186
Abbildung 48: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien .....	186
Abbildung 49: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien .....	186
Abbildung 50: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien.....	187
Abbildung 51: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien.....	188
Abbildung 52: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien .....	188
Abbildung 53: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien.....	188
Abbildung 54: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien.....	189
Abbildung 55: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien .....	189
Abbildung 56: Meta-Analyse ASEX-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien.....	197
Abbildung 57: Meta-Analyse ASEX-Gesamtscore, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien.....	198
Abbildung 58: Meta-Analyse ASEX-Gesamtscore, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien.....	198
Abbildung 59: Meta-Analyse ASEX-Gesamtscore, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien.....	198

Abbildung 60: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. SSRI, Erkrankungsschwere ≤ 37 % vom Maximalscore.....	213
Abbildung 61: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. SSRI, Erkrankungsschwere > 37 % vom Maximalscore.....	213
Abbildung 62: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. SSRI, Erkrankungsschwere ≤ 37 % vom Maximalscore.....	213
Abbildung 63: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. SSRI, Erkrankungsschwere > 37 % vom Maximalscore.....	214
Abbildung 64: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien ...	324
Abbildung 65: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien.....	324
Abbildung 66: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien .....	325
Abbildung 67: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit- Akutstudien.....	325
Abbildung 68: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien ..	325
Abbildung 69: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Escitalopram, Kurzzeit- Akutstudien.....	326
Abbildung 70: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit- Akutstudien.....	326
Abbildung 71: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Amitriptylin, Kurzzeit- Akutstudien.....	326
Abbildung 72: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit- Akutstudien.....	327
Abbildung 73: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit- Akutstudien.....	344
Abbildung 74: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien .....	345
Abbildung 75: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien .....	345
Abbildung 76: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit- Akutstudien.....	346
Abbildung 77: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit- Akutstudien.....	346
Abbildung 78: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit- Akutstudien.....	347
Abbildung 79: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Escitalopram, Kurzzeit- Akutstudien.....	347

Abbildung 80: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien.....	347
Abbildung 81: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Amitriptylin, Kurzzeit-Akutstudien.....	348
Abbildung 82: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Imipramin, Kurzzeit-Akutstudien.....	348
Abbildung 83: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Trazodon, Kurzzeit-Akutstudien.....	348
Abbildung 84: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Agomelatin, Kurzzeit-Akutstudien.....	349
Abbildung 85: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien.....	349
Abbildung 86: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien .....	374
Abbildung 87: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien .....	375
Abbildung 88: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien .....	375
Abbildung 89: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien .....	376
Abbildung 90: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien .....	376
Abbildung 91: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien .....	377
Abbildung 92: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien .....	377
Abbildung 93: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Amitriptylin, Kurzzeit-Akutstudien .....	377
Abbildung 94: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Agomelatin, Kurzzeit-Akutstudien.....	378
Abbildung 95: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien .....	378
Abbildung 96: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien.....	398

Abbildung 97: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit- Akutstudien.....	399
Abbildung 98: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit- Akutstudien.....	399
Abbildung 99: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit- Akutstudien.....	399
Abbildung 100: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien .....	400
Abbildung 101: Meta-Analyse HADS – Angst-Subskala, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien .....	403
Abbildung 102: Meta-Analyse HADS – Angst-Subskala, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit- Akutstudien.....	404
Abbildung 103: Meta-Analyse HADS – Angst-Subskala, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien .....	404
Abbildung 104: Meta-Analyse MEI-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit- Akutstudien.....	415
Abbildung 105: Meta-Analyse MEI-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit- Akutstudien.....	415
Abbildung 106: Meta-Analyse Rezidivrate, Venlafaxin vs. Placebo, Langzeitstudien, Definition 1 .....	420
Abbildung 107: Meta-Analyse Rezidivrate, Venlafaxin vs. Placebo, Langzeitstudien, Definition 2.....	420
Abbildung 108: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Langzeitstudien.....	421
Abbildung 109: Meta-Analyse SF-36, Summenscore psychische Gesundheit, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien.....	448
Abbildung 110: Meta-Analyse SF-36, Summenscore körperliche Gesundheit, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien.....	448
Abbildung 111: Meta-Analyse Q-LES-Q, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien...	452
Abbildung 112: Meta-Analyse Q-LES-Q, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien .....	453
Abbildung 113: Meta-Analyse Q-LES-Q, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit- Akutstudien.....	453
Abbildung 114: Meta-Analyse Q-LES-Q, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit- Akutstudien.....	453

Abbildung 115: Meta-Analyse SDS-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien.....	465
Abbildung 116: Meta-Analyse SDS-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien.....	466
Abbildung 117: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien .....	483
Abbildung 118: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien.....	484
Abbildung 119: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien .....	484
Abbildung 120: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien.....	485
Abbildung 121: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien .....	485
Abbildung 122: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien.....	486
Abbildung 123: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien ...	486
Abbildung 124: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Amitriptylin, Kurzzeit-Akutstudien ...	486
Abbildung 125: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Imipramin, Kurzzeit-Akutstudien .....	487
Abbildung 126: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien...	487
Abbildung 127: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien .....	487
Abbildung 128: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Placebo, Rezidivprophylaxe.....	488
Abbildung 129: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien .....	490
Abbildung 130: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien .....	490
Abbildung 131: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien .....	491
Abbildung 132: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien.....	491
Abbildung 133: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien .....	491
Abbildung 134: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien.....	492
Abbildung 135: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien.....	492
Abbildung 136: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien.....	492
Abbildung 137: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Placebo, Rezidivprophylaxe .....	493
Abbildung 138: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien.....	495
Abbildung 139: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel .....	496
Abbildung 140: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien.....	497

Abbildung 141: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien.....	498
Abbildung 142: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien .....	498
Abbildung 143: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien.....	499
Abbildung 144: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien .....	499
Abbildung 145: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien .....	500
Abbildung 146: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Amitriptylin, Kurzzeit-Akutstudien .....	500
Abbildung 147: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Imipramin, Kurzzeit-Akutstudien .....	500
Abbildung 148: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien .....	501
Abbildung 149: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Agomelatin, Kurzzeit-Akutstudien .....	501
Abbildung 150: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Trazodon, Kurzzeit-Akutstudien .....	501
Abbildung 151: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien .....	502
Abbildung 152: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Placebo, Rezidivprophylaxe.....	502
Abbildung 153: Meta-Analyse CSFQ-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien.....	508
Abbildung 154: Meta-Analyse CSFQ-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien .....	508
Abbildung 155: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. SSRI, Erkrankungsschwere $\leq 50\%$ vom Maximalscore.....	524
Abbildung 156: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. SSRI, Erkrankungsschwere $> 50\%$ vom Maximalscore.....	524
Abbildung 157: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. TZA, ambulant.....	527
Abbildung 158: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. TZA, stationär.....	527
Abbildung 159: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Placebo, ältere Patienten .....	530

Abbildung 160: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Placebo, jüngere Patienten .....	530
Abbildung 161: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. TZA, ältere Patienten .....	531
Abbildung 162: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. TZA, jüngere Patienten.....	531
Abbildung 163: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich.....	578
Abbildung 164: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich .....	580
Abbildung 165: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich .....	581
Abbildung 166: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich .....	583
Abbildung 167: Meta-Analyse PSQI-Gesamtscore, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich .....	584
Abbildung 168: Meta-Analyse SF-36, Summenscore psychische Gesundheit, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich.....	590
Abbildung 169: Meta-Analyse SF-36, Summenscore körperliche Gesundheit, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich.....	591
Abbildung 170: Meta-Analyse EQ-5D, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich.....	592
Abbildung 171: Meta-Analyse QLDS, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich .....	594
Abbildung 172: Meta-Analyse SDS, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich .....	596
Abbildung 173: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich.....	598
Abbildung 174: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich .....	598
Abbildung 175: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich .....	598
Abbildung 176: Meta-Analyse CSFQ, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich.....	601
Abbildung 177: Studienpool der Nutzenbewertung, vereinfacht.....	616
Abbildung 178: Meta-Analyse Mortalität, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, RD.....	832
Abbildung 179: Meta-Analyse Mortalität, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien, RD.....	832
Abbildung 180: Meta-Analyse Mortalität, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit- Akutstudien, RD .....	833
Abbildung 181: Meta-Analyse Mortalität, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit- Akutstudien, RD .....	833



Abbildung 182: Meta-Analyse Mortalität, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit- Akutstudien, RD .....	833
Abbildung 183: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit- Akutstudien, RD .....	834
Abbildung 184: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien, RD.....	834
Abbildung 185: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit- Akutstudien, RD .....	835
Abbildung 186: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit- Akutstudien, RD .....	835
Abbildung 187: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit- Akutstudien, RD .....	835
Abbildung 188: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit- Akutstudien, RD .....	836
Abbildung 189: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, RD ...	836
Abbildung 190: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien, RD.....	837
Abbildung 191: Meta-Analyse Bluthochdruck, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit- Akutstudien, RD .....	837
Abbildung 192: Meta-Analyse Bluthochdruck, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit- Akutstudien, RD .....	838
Abbildung 193: Meta-Analyse Bluthochdruck, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit- Akutstudien, RD .....	838
Abbildung 194: Meta-Analyse Bluthochdruck, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit- Akutstudien, RD .....	838
Abbildung 195: Meta-Regression Schweregrad, Duloxetin vs. Placebo, Remission (Steigungsparameter: 0,0103; p = 0,65 (Interaktionstest)).....	839
Abbildung 196: Meta-Regression Schweregrad, Duloxetin vs. Placebo, Ansprechen (Steigungsparameter: 0,0089; p = 0,67 (Interaktionstest)).....	839
Abbildung 197: Meta-Regression Schweregrad, Duloxetin vs. Placebo, Gesamtscore (Steigungsparameter: -0,0110; p = 0,36 (Interaktionstest)).....	840
Abbildung 198: Meta-Regression Schweregrad, Duloxetin vs. SSRI, Remission (Steigungsparameter: -0,0513; p = 0,07 (Interaktionstest)).....	840
Abbildung 199: Meta-Regression Schweregrad, Duloxetin vs. SSRI, Ansprechen (Steigungsparameter: -0,0426; p = 0,13 (Interaktionstest)).....	841

Abbildung 200: Meta-Regression Schweregrad, Duloxetin vs. SSRI, Gesamtscore (Steigungsparameter: 0,0788; $p = 0,38$ (Interaktionstest)).....	841
Abbildung 201: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit- Akutstudien, RD .....	842
Abbildung 202: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien, RD.....	842
Abbildung 203: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien, RD.....	843
Abbildung 204: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit- Akutstudien, RD .....	843
Abbildung 205: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit- Akutstudien, RD .....	843
Abbildung 206: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit- Akutstudien, RD .....	844
Abbildung 207: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. Placebo, Rezidivprophylaxe, RD.....	844
Abbildung 208: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit- Akutstudien, RD .....	845
Abbildung 209: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien, RD.....	845
Abbildung 210: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien, RD.....	846
Abbildung 211: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit- Akutstudien, RD .....	846
Abbildung 212: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit- Akutstudien, OR .....	847
Abbildung 213: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit- Akutstudien, OR .....	847
Abbildung 214: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit- Akutstudien, RD .....	847
Abbildung 215: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel.....	848
Abbildung 216: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit- Akutstudien, diastolisch, Definition 1 .....	848

Abbildung 217: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit- Akutstudien, systolisch, Definition 1 .....	849
Abbildung 218: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit- Akutstudien, diastolisch, Definition 2 .....	849
Abbildung 219: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit- Akutstudien, systolisch, Definition 2 .....	849
Abbildung 220: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit- Akutstudien, systolisch, Definition 1 .....	850
Abbildung 221: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit- Akutstudien, diastolisch, Definition 1 .....	850
Abbildung 222: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit- Akutstudien, systolisch, Definition 2 .....	850
Abbildung 223: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit- Akutstudien, diastolisch, Definition 2 .....	851
Abbildung 224: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit- Akutstudien, diastolisch .....	851
Abbildung 225: Meta-Regression Schweregrad, Venlafaxin vs. Placebo, Ansprechen (Steigungsparameter: 0,0086; p = 0,54 (Interaktionstest)).....	852
Abbildung 226: Meta-Regression Schweregrad, Venlafaxin vs. SSRI, Ansprechen (Steigungsparameter: 0,1793; p = 0,08 (Interaktionstest)).....	852
Abbildung 227: Meta-Regression Schweregrad, Venlafaxin vs. TZA, Ansprechen (Steigungsparameter: -0,0270; p = 0,32 (Interaktionstest)).....	853
Abbildung 228: Meta-Regression Schweregrad, Venlafaxin vs. Placebo, Depressionsskalen-Gesamtscore (Steigungsparameter: -0,0101; p = 0,74 (Interaktionstest)) .....	853
Abbildung 229: Meta-Regression Schweregrad, Venlafaxin vs. SSRI, Depressionsskalen-Gesamtscore (Steigungsparameter: -0,0058; p = 0,38 (Interaktionstest)) .....	854
Abbildung 230: Meta-Regression Schweregrad, Venlafaxin vs. TZA, Depressionsskalen-Gesamtscore (Steigungsparameter: 0,0611; p = 0,61 (Interaktionstest)) .....	854
Abbildung 231: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit- Akutstudien ohne grobe Mängel .....	855
Abbildung 232: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit- Akutstudien ohne grobe Mängel .....	855

Abbildung 233: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel .....	856
Abbildung 234: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel .....	856
Abbildung 235: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel .....	857
Abbildung 236: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel.....	857
Abbildung 237: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel.....	858
Abbildung 238: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel .....	858
Abbildung 239: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel .....	859
Abbildung 240: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel .....	859
Abbildung 241: Meta-Analyse Mortalität, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich, RD.....	860
Abbildung 242: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich, RD.....	860
Abbildung 243: Meta-Analyse Bluthochdruck, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich, OR .....	860

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AHRQ	Agency for Healthcare Research an Quality
AMSP	Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie
ANCOVA	Analysis of Covariance
AQ	Activities Questionnaire
ASEX	Arizona Sexual Experience Questionnaire
BDI	Beck Depression Inventory
BID	2-mal täglich
BMI	Body-Mass-Index
BPI-(SF)	Brief Pain Inventory (Short Form)
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BSA	Brief Scale for Anxiety
CCMD	Chinese Classification of Mental Disorders
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
CFQ	Cognitive Failures Questionnaire
CGI	Clinical Global Impressions Scale
Covi	Covi-Skala
CSFQ	Changes in Sexual Functioning Questionnaire
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
d2-Test	d2 Aufmerksamkeit / Konzentration
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	Euroqol EQ-5D
ER	Extended Release (retardierte Darreichungsform)
EWPS	Endicott Work Productivity Scale
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDS	Geriatric Depression Scale
GLF	General Life Functioning Scale
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAMA	Hamilton Anxiety Scale
HAMD, HDRS	Hamilton Depression (Rating) Scale

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Classification of Diseases
IDS-SR	Inventory of Depressive Symptoms – Self Report Form
IPD	individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Immediate Release
ITT	Intention-to-Treat
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LSEQ	Leeds Sleep Evaluation Questionnaire
M	Monate
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MD	Mean Difference (Mittelwertsunterschied)
MDD	Major Depressive Disorder
MEI	Motivation and Energy Inventory
MID	Minimal Important Difference
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview (entsprechend der DSM-IV-Kriterien)
MMRM	likelihood-based Mixed effects Model Repeated Measures
MMSE	Mini Mental State Examination
n. g.	nicht genannt
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNT	Number Needed to Treat
n. s.	nicht signifikant
OC	Observed Case
ODT	Orally Disintegrating Tablets
o. g.	oben genannt
OR	Odds Ratio

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
OROS	oral controlled release = langwirkende Darreichungsform: Der Tablettenmantel löst sich in ein bis 2 Stunden und setzt einen Teil der Gesamtdosis frei. Der restliche Anteil wird osmotisch kontrolliert über mehrere Stunden sukzessive abgegeben.
PGI	Patient Global Impression
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
QoL Questionnaire	Quality of Life Questionnaire
QLDS	Quality of Life in Depression Scale
Q-LES-Q	Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire
RCT(s)	Randomized Controlled Trial / Randomisierte kontrollierte Studie(n)
RD	Risikodifferenz
RDC	Research Diagnostic Criteria
RTAS	Raskin Scale / Raskin Three-Area Severity of Depression Scale
s.	siehe
SAS-SR	Social Adjustment Scale-Self-Report
SCID	Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders
SD	Standardabweichung
SDS	Sheehan Disability Scale
SE	Standardfehler
SF-36	Short Form 36
SMD	Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)
SNRI	Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SQ-SS	Symptom Questionnaire Somatic Subscale
SSI	Somatic Symptom Inventory
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TESS	Treatment Emergent Symptom Scale / Treatment Emergent Signs and Symptoms
TID	3-mal täglich
TZA	Tri- und Tetrazyklische Antidepressiva
UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	Visuelle Analog Skala
vs.	versus

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
W	Wochen
WMD	Weighted Mean Difference (gewichtete Mittelwertdifferenz)
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire
XL / XR	Extended Release (retardierte Darreichungsform)



## **Kurzfassung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung von Antidepressiva bei Patienten mit Depression beauftragt. Die Auftragskonkretisierung durch den G-BA erfolgte mit den Schreiben vom 27.04.2005 und 30.05.2005.

### **Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung der selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Venlafaxin und Duloxetin bei der Behandlung der akuten Phase der Depression, bei der Erhaltungstherapie (Rückfallprävention) und bei der Rezidivprophylaxe
  - im Vergleich zu einer Placebogabe,
  - im Vergleich zu anderen Antidepressiva,
  - im Vergleich untereinander

jeweils bei Patienten mit Depressionen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

### **Methoden**

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte) wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, PSYINDEX plus und CENTRAL durchgeführt (unbegrenzter Recherchezeitraum, letzte Recherche jeweils Januar 2008). Darüber hinaus erfolgte eine Suche nach Primärpublikationen in PsiTri (letzte Recherche Mai 2007). Zusätzlich wurde eine Suche nach Sekundärpublikationen in den spezialisierten Datenbanken CDSR, DARE und HTA vorgenommen (letzte Recherche jeweils Januar 2008). Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden ebenso durchsucht wie Studienregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen. Weiterhin wurden bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate Informationen zu veröffentlichten und unveröffentlichten Studien angefragt.

Eingeschlossen wurden randomisierte, kontrollierte Studien, die Duloxetin oder Venlafaxin bei Patienten mit Depression mit Placebo oder anderen chemisch definierten Antidepressiva (inkl. der jeweils anderen Prüfsubstanz) und/oder Johanniskraut verglichen. Die Mindeststudiendauer betrug 6 Wochen für die Akutbehandlung, 6 Monate für die Rückfallprävention und 12 Monate in der Genesungsphase für die Rezidivprophylaxe.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung der Studienqualität wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Prüfsubstanzen und Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und beschrieben. Wenn möglich und sinnvoll, wurden Meta-Analysen durchgeführt. Für Ergebnisse kontinuierlicher Skalen war für einen Nutznachweis zusätzlich zur statistischen Signifikanz des Gruppenunterschieds notwendig, dass der Effekt eine definierte Größe überschritt (Relevanzgrenze Cohen's d / Hedges' g = 0,2).

## **Ergebnisse**

### **Duloxetin**

Es wurden insgesamt 16 relevante Studien zu Duloxetin identifiziert. Die Designs von 15 der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien untersuchten die Wirkung in der Akutphase der Depression. Eine Langzeitstudie erfasste die Therapie zur Rückfallprävention. In der Summe war die Studien- bzw. Publikationsqualität der Mehrzahl der Studien gut. Einige Akutstudien hatten leichte Mängel, zumeist aufgrund unzureichender Beschreibung der Randomisierung und der Verdeckung der Zuweisung zu den Behandlungsgruppen sowie der Verblindungsmethodik. Für eine Studie wurde die Studien- und Publikationsqualität als „grob mangelhaft“ eingestuft, da die Publikation im Vergleich zum Studienbericht relevante Differenzen zugunsten von Duloxetin für die Ergebnisse zum primären Endpunkt aufwies.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, die in den eingeschlossenen Studien erhoben wurden. Die wichtigsten Ergebnisse der Studien mit Duloxetin sind in Tabelle 2 zusammenfassend dargestellt. Daten zu weiteren Endpunkten finden sich im folgenden Text. Die Zusammenfassung konzentriert sich auf den Vergleich von Duloxetin mit Placebo sowie mit der Wirkstoffklasse SSRI. Ergebnisse zum Vergleich von Duloxetin mit einzelnen Wirkstoffen werden nur präsentiert, wenn diese eine Über- oder Unterlegenheit eines Antidepressivums zeigten. Detailliertere Resultate zu einzelnen Komparatoren können dem Hauptteil des Berichts entnommen werden.

Tabelle 1: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte in den Studien zu Duloxetin

	Depression	Einzel- und Begleitsymptome	Unerwünschte Ereignisse	Sexuelle Dysfunktion	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Soziales Funktionsniveau
<b>Duloxetin versus Placebo</b>						
Akutstudien	•	• Angst, Schmerz, Kognition, Somatisierung	•	•	•	•
Langzeitstudie (Rückfallprävention)	•	• Schmerz, Somatisierung	•		•	•
<b>Duloxetin versus Escitalopram</b>						
Akutstudien	•	• Angst	•	•	•	•
<b>Duloxetin versus Fluoxetin</b>						
Akutstudien	•	• Angst	•	•	•	
<b>Duloxetin versus Paroxetin</b>						
Akutstudien	•	• Angst, Schmerz, Somatisierung	•	•	•	•
•: Daten berichtet						

Tabelle 2: Zusammenfassung zum Vergleich von Duloxetin mit Placebo bzw. SSRI

Zielgröße	Ergebnis der Meta-Analysen bzw. Einzelstudien Gruppenunterschied [95 %-KI]			
	DUL vs. Plc <sup>a</sup>			DUL vs. SSRI <sup>a</sup>
	Kurzzeit-Akuttherapie	Langzeit-Akuttherapie <sup>b</sup>	Rückfallprävention <sup>b</sup>	Kurzzeit-Akuttherapie
Remission <sup>c</sup>	1,91 [1,56; 2,34]		n. r.	1,11 [0,91; 1,34]
Ansprechen <sup>c</sup>	1,99 [1,65; 2,39]		n. r.	0,98 [0,81; 1,20]
Depressionsskalen-Gesamtscore	-0,35 [-0,45; -0,24] <sup>d,f</sup>	-2,49 [-4,55; -0,43] -0,25 [-0,45; -0,04] <sup>g</sup>	k. A. [-5,86; -2,88] -0,70 [-0,95; -0,45] <sup>f</sup>	-0,05 [-0,67; 0,58] <sup>e</sup>
Rückfallraten	n. r.	n. r.	p = 0,042	
UE <sup>c</sup>	1,91 [1,50; 2,43]	p = 0,107	p = 0,128	1,23 [1,01; 1,50]
SUE <sup>c</sup>	0,96 [0,39; 2,34]	p = 0,486	p = 0,246	1,65 [0,60; 4,54]
Abbruch wegen UE <sup>c</sup>	2,22 [1,55; 3,19]	p = 0,444	p = 0,997	1,53 [1,10; 2,13]
Sexuelle Dysfunktion (ASEX)	0,81 [0,12; 1,50] <sup>e</sup> 0,2 [0,04; 0,37] <sup>g</sup>	n. s.		-0,41 [-1,09; 0,27] <sup>e</sup>
Angst (HAMA)	-1,51 [-2,15; -0,87] <sup>e</sup> -0,26 [-0,40; -0,13] <sup>g</sup>			-0,05 [-0,52; 0,42] <sup>e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 2 (Fortsetzung): Zusammenfassung zum Vergleich von Duloxetin mit Placebo bzw. SSRI

Zielgröße	Ergebnis der Meta-Analysen bzw. Einzelstudien			
	Gruppenunterschied [95 %-KI]			
	DUL vs. Plc <sup>a</sup>			DUL vs. SSRI <sup>a</sup>
	Kurzzeit- Akuttherapie	Langzeit- Akuttherapie <sup>b</sup>	Rückfallprävention <sup>b</sup>	Kurzzeit- Akuttherapie
Schmerz (VAS)	-4,56 [-6,79; -2,33] <sup>e</sup> -0,20 [-0,30; -0,10] <sup>g</sup>			
Kognition (MMSE)	0,04 [-0,48; 0,57] <sup>b</sup>			
Somatische Symptome (SSI-28; SQ-SS: Rückfallprävention)	-0,09 [-0,14; -0,04] <sup>e</sup> -0,19 [-0,30; -0,08] <sup>g</sup>		n. g. [-1,1; 0,26]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 psychische Gesundheit; QLDS)	3,48 [1,30; 5,67] <sup>e</sup> 0,28 [0,10; 0,45] <sup>g</sup> ; -3,08 [-4,40; -1,76] <sup>e</sup> -0,34 [-0,49; -0,20] <sup>f</sup>		-3,46 [-5,54; -1,37] -0,41 [-0,68; -0,13] <sup>g</sup>	
Soziales Funktionsniveau (EWPS; SDS)	n. s. <sup>b</sup> ; -3,26 [-4,49; -2,02] <sup>e</sup> -0,46 [-0,64; -0,28] <sup>f</sup>	n. s.	-4,12 [-6,06; -2,18] -0,55 [-0,83; -0,28] <sup>f</sup>	

Detaillierte Angaben zu den Ergebnissen finden sich im Hauptteil des Berichts.  
a: Ergebnis einer Meta-Analyse (wenn nicht anders bezeichnet)  
b: Ergebnis einer einzelnen Studie  
c: Odds Ratio (wenn nicht anders bezeichnet)  
d: Hedges' g  
e: Mittelwertdifferenz

Bei der Interpretation der Effektstärken wurde das Konfidenzintervall zur Relevanzgrenze von 0,2 im Cohen's d / Hedges' g in Relation gesetzt. Lag das Konfidenzintervall vollständig oberhalb der Relevanzgrenze wurde von einer relevanten Effektgröße ausgegangen und ein Nutzenbeleg oder -hinweis attestiert. Lag das Konfidenzintervall teilweise oder komplett unterhalb dieser Grenze, so konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit ausreichender Sicherheit eingeschätzt werden. Es blieb somit unklar, ob die Effektstärke eine so relevante Größenordnung erreichte, dass von einem Nutzen gesprochen werden konnte. In diesen Fällen blieb der Nutzen unklar und ein Nutzen war nicht belegt.  
f: relevante Effektgröße (Cohen's d / Hedges' g)  
g: Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit ausreichender Sicherheit einzuschätzen (Cohen's d / Hedges' g)

ASEX: Arizona Sexual Experience Questionnaire; DUL: Duloxetin; EWPS: Endicott Work Productivity Scale; HAMA: Hamilton Anxiety Scale; KI: Konfidenzintervall; MMSE: Mini Mental State Examination; n. r.: nicht relevant; n. s.: nicht signifikant; Plc: Placebo; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; SDS: Sheehan Disability Scale; SF-36: Short-Form-36; SQ-SS: Symptom Questionnaire Somatic Subscale; SSI-28: Somatic Symptom Inventory; SSRI: Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analog Skala

## Antidepressive Wirkung

Für die Zielgröße **Remission** zeigte sich in den Meta-Analysen ein statistisch signifikanter Vorteil von Duloxetin gegenüber Placebo. Im Vergleich von Duloxetin zu SSRI wurde kein

statistisch signifikanter Unterschied in den Remissionsraten beobachtet. Somit ergab sich in der ambulanten Akuttherapie der Depression ein Beleg für einen Nutzen gegenüber Placebo, jedoch kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der Klasse der SSRI.

Die Meta-Analysen zur Zielgröße **Ansprechen** zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil von Duloxetin gegenüber Placebo. Ein Vergleich von Duloxetin und SSRI ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Zusammenfassend ergab sich somit auch hier in der ambulanten Akuttherapie der Depression ein Beleg für einen Nutzen gegenüber Placebo, jedoch kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber SSRI.

Für die mittlere Änderung der depressiven Symptomatik (**Depressionsskalen-Gesamtscore**) in der ambulanten Akuttherapie der Depression zeigte sich ein statistisch signifikanter und relevanter Vorteil für Duloxetin gegenüber Placebo. Somit lag ein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo vor. In der „Langzeit“-Akuttherapie konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb unklar und wurde somit nicht belegt. Im Vergleich von Duloxetin und der Klasse der SSRI ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Somit fand sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin.

Mit **Rückfallraten** von 23 / 132 Teilnehmern (17,4 %) für Duloxetin und 39 / 137 (28,5 %) für Placebo war Duloxetin dem Placebo in der Verhinderung von Rückfällen statistisch signifikant überlegen. Auch die mittlere Änderung der depressiven Symptomatik (Depressionsskalen-Gesamtscore) der HAMD-17 erbrachte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Duloxetin gegenüber Placebo. Eine Relevanz des beobachteten Effekts war gegeben. Insgesamt zeigte sich anhand der Ergebnisse der Langzeitstudie zur Rückfallprävention ein Hinweis auf einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo.

### **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Für die Resultate der **Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** ergab sich ein vergleichbares Muster. Für beide Zielparameter zeigte sich in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Schaden durch Duloxetin. In der „Langzeit“-Akutstudie zeigte sich anhand statistisch nicht signifikanter Unterschiede kein Beleg für einen Schaden durch Duloxetin gegenüber Placebo. Die Langzeitstudie zur Rückfallprävention lieferte keinen Beleg für einen Schaden für die beiden Parameter Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Vergleich von Duloxetin und Placebo. Der Vergleich von Duloxetin und SSRI zeigte einen Beleg für einen größeren Schaden von Duloxetin in der ambulanten Akuttherapie der Depression für die beiden Zielgrößen Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Für die **Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse** ergab der Vergleich von Duloxetin und Placebo in der ambulanten Akuttherapie der Depression keinen Beleg für einen Schaden von Duloxetin. Auch für die nicht in der Meta-Analyse enthaltene „Langzeit“-Akutstudie ergab sich kein Beleg für einen Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo. Dieses Ergebnis zeigte sich auch bei der einzigen Rückfallpräventionsstudie. Weiterhin ergaben die Meta-Analysen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zum Vergleich von Duloxetin und SSRI in der Akuttherapie keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Duloxetin.

Der Vergleich von Duloxetin und Placebo in der ambulanten „Kurzzeit“-Akuttherapie zeigte für die **sexuelle Dysfunktion**, gemessen mit dem **ASEX**, einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied. Die Relevanz des Effekts war unsicher. Die Daten der einzigen Studie mit **CSFQ**-Erhebung für die ambulante „Kurzzeit“-Akuttherapie bei Frauen erbrachten ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p < 0,05$ , mittlere Änderung im Vergleich zum Studienanfang [SD]: Duloxetin 1,12 [0,60], Placebo 3,42 [0,85]), dessen Relevanz allerdings nicht eingeschätzt werden konnte. In der männlichen Population in der „Kurzzeit“-Akutphase der Studie sowie in der männlichen und weiblichen Population in der „Langzeit“-Akutphase der Studie wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede von Duloxetin gegenüber Placebo berichtet. Der Vergleich von Duloxetin mit SSRI für den **ASEX** zeigte einen Gruppenunterschied, der nicht statistisch signifikant war. Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße sexuelle Dysfunktion in der Akuttherapie der Depression ein Effekt, dessen Relevanz nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte. Der Schaden von Duloxetin blieb unklar und wurde daher nicht belegt. Ein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden durch Duloxetin als durch die SSRI lag ebenfalls nicht vor.

Anhand der **Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck** ergab sich kein Beleg für einen Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo oder einen größeren bzw. geringeren Schaden gegenüber der Wirkstoffklasse SSRI. Dieses Ergebnis ist unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten (keine primär auf Bluthochdruck ausgerichteten Studien und geringe Ereignisraten) zu interpretieren, weshalb an dieser Stelle auch keine Zahlenangaben zu Einzelergebnissen gemacht werden.

### **Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen**

Die Meta-Analyse der **HAMA** zur **Angstsymptomatik** ergab in der ambulanten Akuttherapie der Depression im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar und wurde nicht belegt. Der Vergleich von Duloxetin und SSRI zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied und somit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin.

Die Meta-Analyse der **VAS** zum Einfluss auf eine **Schmerzsymptomatik** im Vergleich von Duloxetin und Placebo in der ambulanten Akuttherapie der Depression ergab ein statistisch

signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch ebenfalls nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar, es lag kein Beleg für einen Nutzen vor. Das Ergebnis der einzigen Rückfallpräventionsstudie lieferte unzureichende Daten zum Vergleich von Duloxetin und Placebo, welche keine weitere Interpretation zuließen.

Daten zur **Kognition** anhand der **MMSE** zeigten eine minimale Zunahme und somit Verbesserung der Scores für Duloxetin und Placebo bei nicht statistisch signifikantem Unterschied der Behandlungen in einer Studie. Daher ergibt sich für die ambulante Akuttherapie der Depression bei älteren Menschen kein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo im Sinne einer positiven Beeinflussung der Kognition.

Daten zum Einfluss auf **somatische Symptome** wurden anhand des **SSI** und / oder **SQ-SS** gemessen. Die Meta-Analyse des **SSI** im Vergleich von Duloxetin und Placebo ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Die Ergebnisse einer Studie zur Rückfallprävention zum **SQ-SS** lieferten keinen statistisch signifikanten Unterschied von Duloxetin gegenüber Placebo. Zusammenfassend blieb der Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo für die Analyse der Daten zum Einfluss auf somatische Symptome in der ambulanten Akuttherapie der Depression unklar und ein Nutzen wurde nicht belegt. Eine placebokontrollierte Studie zur Langzeittherapie / Rückfallprävention erbrachte ebenfalls keinen Beleg für einen Nutzen.

### **Mortalität / Suizidalität**

Hinsichtlich der Zielgrößen **Mortalität und Suizidalität** ergab sich kein Beleg für einen Schaden oder größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo oder gegenüber der Wirkstoffklasse SSRI. Dieses Ergebnis ist unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten (keine primär auf Mortalität / Suizidalität ausgerichteten Studien und sehr geringe Ereignisraten) zu interpretieren, weshalb an dieser Stelle auch keine Zahlenangaben zu Einzelergebnissen gemacht werden. Der Einfluss von Duloxetin auf Mortalität und Suizidalität kann auf Basis der identifizierten Studien nicht abschließend geklärt werden.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die Meta-Analysen des **SF-36** zeigten für den Summenscore psychische Gesundheit im Vergleich von Duloxetin und Placebo für die Kurzzeittherapie ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Für den Summenscore körperliche Gesundheit wurde im Vergleich von Duloxetin und Placebo aufgrund hoher Heterogenität kein Gesamtschätzer ermittelt. Die Ergebnisse der Einzelstudien waren hierbei konträr. Die Meta-Analysen der **QLDS** zeigten ebenfalls im Vergleich von Duloxetin und Placebo in der

Kurzzeittherapie ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin. Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war auszugehen. Für den **Q-LES-Q** war der Nutzen im Vergleich von Duloxetin gegenüber Placebo aufgrund fehlender Werte unklar, es wurde lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied berichtet, dessen Relevanz nicht eingeschätzt werden konnte.

Für die einzige Rückfallpräventionsstudie zeigte sich im Vergleich von Duloxetin und Placebo für die QLDS ein statistisch signifikanter Vorteil für Duloxetin, die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Zusammenfassend zeigte sich für die Zielgröße **gesundheitsbezogene Lebensqualität** in der ambulanten Akuttherapie der Depression ein Beleg für einen Nutzen, der jedoch lediglich für die **QLDS** beobachtet wurde. Somit ergab sich dieser Nutzen anhand einer krankheitsspezifischen Skala. Die generischen Lebensqualitätsskalen **SF-36** und **Q-LES-Q** erbrachten keinen Beleg für einen Nutzen bzw. der Nutzen von Duloxetin blieb unklar. In der Rückfallprävention der Depression ergab sich ein Effekt, dessen Relevanz wegen fehlender Daten nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte, auch hier blieb der Nutzen unklar und wurde nicht belegt.

### **Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit**

Für die **EWPS** ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Duloxetin und Placebo in der „Kurzzeit“- und „Langzeit“-Akuttherapie. Die Daten zur **SDS** ergaben aus dem Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikantes und relevantes Resultat für die „Kurzzeit“-Akuttherapie, nicht jedoch für die „Langzeit“-Akuttherapie (kein statistisch signifikanter Unterschied).

In einer Studie zur Rückfallprävention ergab sich ein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied zu Placebo in der **SDS**.

Zusammenfassend ergab sich hinsichtlich des Einflusses auf das **soziale Funktionsniveau** ein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo in der ambulanten Akuttherapie der Depression („Kurzzeit“-Akutstudien). Dieser Nutzen zeigte sich auch in der einzigen Langzeitstudie zur Rückfallprävention (Hinweis auf einen Nutzen). Es ist zu beachten, dass der Beleg für einen Nutzen anhand der Daten zur **SDS** zustande kam, einer Skala, die zur Bewertung des allgemeinen sozialen Funktionsniveaus dient. Die Daten zur **EWPS**, einer Skala zur Bewertung subjektiver Arbeitsproduktivität speziell bei psychiatrischen Patienten, lieferten keinen Beleg für einen Nutzen. Dieses Resultat basierte jedoch nur auf einer Studie, die auch keine Werte angab. Die gleiche Studie (Nierenberg 2007) lieferte ähnlich limitierte und nicht für einen Nutzen sprechende Daten zur **SDS**, welche nicht in die Meta-Analyse integriert werden konnten. Der Gesamtpool der anderen placebokontrollierten Studien zu dieser Skala erbrachte in der Meta-Analyse dann ein statistisch signifikantes Ergebnis. Für die



„Langzeit“-Akuttherapie ergab sich anhand beider Skalen kein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo.

### Subgruppenanalysen

In einem Interaktionstest anhand der vorhandenen Daten zur mittleren Änderung der depressiven Symptomatik (Depressionsskalen-Gesamtscore) getrennt nach **Geschlecht** ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse (zum Signifikanzniveau 0,2) für den Vergleich von Duloxetin und Placebo ( $p = 0,27$ ) sowie Duloxetin und SSRI ( $p = 0,25$ ). Da keine Interaktion bestand, wurden auch keine Meta-Analysen getrennt nach Geschlecht durchgeführt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gilt damit für Männer und Frauen.

Ein Interaktionstest anhand der bei Studienbeginn vorliegenden mittleren Depressionsskalen-Gesamtscores (**Schweregrad** der Erkrankung bei Behandlungsbeginn) erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis (zum Signifikanzniveau 0,2) für Remission und Ansprechen im Vergleich von Duloxetin und SSRI ( $p = 0,07$  und  $0,13$ ). Aufgrund dieser Interaktion wurden weitere Meta-Analysen durchgeführt. Hierbei ergaben sich sowohl für den Subpool der Studien mit einem mittleren Score zu Studienbeginn von  $\leq 37\%$  des Maximalscores als auch für den Subpool der schwerer erkrankten Studienpopulation mit  $> 37\%$  keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Duloxetin und SSRI. Dieses Ergebnis galt für Remission und Ansprechen gleichermaßen (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen  $\leq 37\%$ ,  $> 37\%$ ; Remission: 1,32 [1,00; 1,75], 0,96 [0,76; 1,20]; Ansprechen: 1,15 [0,91; 1,47], 0,85 [0,67; 1,08]). Zusammenfassend zeigte sich in der ambulanten Akuttherapie der Depression sowohl für höhere als auch niedrigere Erkrankungsschweregrade bei Studienbeginn kein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin gegenüber SSRI. Limitationen dieses Resultats ergeben sich aus dem im eingeschlossenen Studienpool allgemein ausgeglichenen Niveau der Erkrankungsschwere bei Studienbeginn (im Mittel durchweg mittelschwere Depression). Kein Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen Schweregrad der Erkrankung und Behandlungseffekt ergab sich für den Vergleich von Duloxetin und Placebo. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gegenüber Placebo gilt damit für die untersuchten Erkrankungsschweregrade gleichermaßen.

Ein Interaktionstest zum Einfluss des **Alters** zwischen Studien mit jüngeren und Studien mit älteren Patienten für den Vergleich von Duloxetin und Placebo (Parameter: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse) ergab kein statistisch signifikantes Resultat (zum Signifikanzniveau 0,2). Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gilt damit für die in den Studien behandelten jüngeren Patienten ebenso wie für die älteren Patienten.

Ein Interaktionstest anhand der vorhandenen Daten zu 2 Studien mit **Schmerzpatienten** gegenüber dem Rest der placebokontrollierten Studien zeigte keinen statistisch signifikanten Wert (zum Signifikanzniveau 0,2) ( $p = 0,73$ ). Der in der Gesamtpopulation beobachtete

Effekt gilt damit für die in den Studien behandelten Patienten mit und ohne explizite Schmerzsymptomatik gleichermaßen.

### **Venlafaxin**

Es wurden insgesamt 62 relevante Studien zu Venlafaxin identifiziert. In 51 der in die Nutzenbewertung eingegangenen Studienphasen wurde die Wirkung von Venlafaxin in der Akuttherapie bei Patienten ab 18 Jahren untersucht. Zusätzliche 7 Studien befassten sich mit der Akuttherapie bei älteren Patienten und weitere 2 Studien beinhalteten die Behandlung therapieresistenter Patienten. Drei Langzeitstudien konnten in diese Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Es handelte sich um eine Studie zur Rückfallprävention und 2 Studien zur Rezidivprophylaxe. In der Summe war die Studien- bzw. Publikationsqualität der Mehrzahl der Studien eher mäßig: 17 von 60 Akutstudien hatten grobe Mängel. Lediglich 3 Akutstudien wurden mit der Einschätzung „keine Mängel“ bewertet. Die 3 Langzeitstudien wurden als mit leichten Mängeln behaftet bewertet.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, die in den eingeschlossenen Studien erhoben wurden. Die wichtigsten Ergebnisse der Studien mit Venlafaxin sind in Tabelle 4 zusammenfassend dargestellt. Daten zu weiteren Endpunkten finden sich im folgenden Text. Die Zusammenfassung konzentriert sich auf den Vergleich von Venlafaxin mit Placebo sowie mit den Wirkstoffklassen SSRI und TZA. Ergebnisse zum Vergleich von Venlafaxin mit einzelnen Wirkstoffen werden nur präsentiert, wenn diese eine Über- oder Unterlegenheit eines Antidepressivums zeigten. Detailliertere Resultate zu einzelnen Komparatoren können dem Hauptteil des Berichts entnommen werden.

Tabelle 3: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte in den Studien zu Venlafaxin

	Depression	Einzel- und Begleit- symptome	Uner- wünschte Ereignisse	Sexuelle Dysfunktion	Gesund- heits- bezogene Lebens- qualität	Soziales Funktions- niveau
<b>Venlafaxin versus Placebo</b>						
Akutstudien	•	• Angst, Energie	•	•	•	•
Langzeitstudie (Rückfallprävention / Rezidivprophylaxe)	• / •	- / • Angst	• / •		- / •	- / •
<b>Venlafaxin versus SSRI<sup>a</sup></b>						
Akutstudien	•	• Angst, Schmerz, Kognition, Schlaf	•	•	•	•
<b>Venlafaxin versus TZA<sup>b</sup></b>						
Akutstudien	•	• Angst, Kognition	•		•	•
<b>Venlafaxin versus Agomelatin</b>						
Akutstudien	•		•			
<b>Venlafaxin versus Bupropion</b>						
Akutstudien	•	• Angst, Energie	•	•	•	•
<b>Venlafaxin versus Mirtazapin</b>						
Akutstudien	•		•			
<b>Venlafaxin versus Moclobemid</b>						
Akutstudien	(•)		•			
<b>Venlafaxin versus Trazodon</b>						
Akutstudien	•		•			
a: Daten zu mindestens einer der folgenden Substanzen: Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin b: Daten zu mindestens einer der folgenden Substanzen: Amitriptylin, Clomipramin, Dosulepin, Imipramin, Maprotilin, Nortriptylin •: Daten berichtet (•): Daten erhoben aber nicht berichtet SSRI: Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer; TZA: tri- und tetrazyklische Antidepressiva						

Tabelle 4: Zusammenfassung zum Vergleich von Venlafaxin mit Placebo bzw. SSRI, TZA

Zielgröße	Ergebnis der Meta-Analysen bzw. Einzelstudien Gruppenunterschied [95 %-KI]			
	VEN vs. Plc <sup>a</sup>		VEN vs. SSRI <sup>a</sup>	VEN vs. TZA <sup>a</sup>
	Kurzzeit-Akuttherapie	Rückfallprävention <sup>b</sup> / Rezidivprophylaxe	Kurzzeit- Akuttherapie	Kurzzeit- Akuttherapie
Remission <sup>c</sup>	1,97 [1,64; 2,35]	n. r.	1,12 [0,98; 1,28]	0,99 [0,58; 1,71]
Ansprechen <sup>c</sup>	2,04 [1,74; 2,38]	n. r.	1,20 [1,07; 1,35]	0,98 [0,71; 1,35]
Depressions- skalen- Gesamtscore	-0,40 [-0,47; -0,32] <sup>d,h</sup>	-4,2 [-6,24; -2,16] -0,50 [-0,75; -0,25] <sup>h</sup> / hohe Heterogenität	-0,09 [-0,16; -0,02] <sup>d,i</sup>	0,47 [-0,73; 1,68] <sup>e</sup>
Rückfall- / Rezidivraten <sup>c</sup>	n. r.	p < 0,001 / 0,27 [0,18; 0,40]	n. r.	n. r.
UE <sup>c</sup>	hohe Heterogenität	p = 0,112 / 1,20 [0,83; 1,73]	1,31 [1,14; 1,50]	0,65 [0,49; 0,86]
SUE <sup>c</sup>	1,27 [0,81; 2,00]	p = 0,171 / hohe Heterogenität	0,96 [0,68; 1,34]	0,00 [-0,03; 0,04] <sup>g</sup>
Abbruch wegen UE <sup>c</sup>	2,47 [1,81; 3,37] <sup>f</sup>	p = 0,796 / 0,51 [0,26; 1,01]	1,38 [1,15; 1,66]	-0,01 [-0,04; 0,02] <sup>g</sup>
Sexuelle Dys- funktion (CSFQ)	-0,08 [-1,33; 1,17] <sup>e</sup>			
Angst (HAMA; HADS; BSA; Covi)	-2,85 [-3,90; -1,80] <sup>e</sup> -0,35 [-0,48; -0,22] <sup>h</sup> ; Relevanz unsicher aufgrund fehlender Daten <sup>b</sup> ; n. s. <sup>b</sup> ; Relevanz unsicher aufgrund fehlender Daten <sup>b</sup>	/ p = 0,03 <sup>b</sup> -0,26 [-0,50; -0,01] <sup>i</sup>	0,21 [-0,34; 0,76] <sup>e</sup>	0,09 [-0,98; 1,16] <sup>e</sup>
Energie (MEI)	7,19 [4,27; 10,12] <sup>e</sup> 0,36 [0,18; 0,53] <sup>i</sup>			
gesundheits- bezogene Lebensqualität (SF-36 psychische; körperliche Gesundheit; Q- LES-Q; GLF)	5,30 [2,58; 8,02] <sup>e</sup> 0,29 [0,14; 0,44] <sup>i</sup> ; p = 0,002 <sup>b</sup> 0,43 [0,12; 0,74] <sup>i</sup>	/ p = 0,020 <sup>b</sup> 0,27 [0,03; 0,52] <sup>i</sup> ; p = 0,490 <sup>b</sup> ; p = 0,004 <sup>b</sup> 0,34 [0,09; 0,58] <sup>i</sup>	-0,47 [-1,94; 1,00] <sup>e</sup>	
Soziales Funktionsniveau (SAS-SR; SDS)	Relevanz unsicher aufgrund fehlender Daten <sup>b</sup> ; -3,06 [-4,19; -1,93] <sup>e</sup> -0,40 [-0,55; -0,25] <sup>h</sup>	/p = 0,006 <sup>b</sup> -0,33 [-0,58; -0,08] <sup>i</sup>		

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Zusammenfassung zum Vergleich von Venlafaxin mit Placebo bzw. SSRI, TZA

Detaillierte Angaben zu den Ergebnissen finden sich im Hauptteil des Berichts.

a: Ergebnis einer Meta-Analyse (wenn nicht anders bezeichnet)

b: Ergebnis einer einzelnen Studie

c: Odds Ratio (wenn nicht anders bezeichnet)

d: Hedges' g

e: Mittelwertdifferenz

f: Resultat einer Sensitivitätsanalyse ohne Studien mit groben Mängeln

g: Risikodifferenz

Zur Interpretation der folgenden Fußnoten siehe Tabelle 2:

h: relevante Effektgröße (Cohen's d / Hedges' g)

i: Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit ausreichender Sicherheit einzuschätzen (Cohen's d / Hedges' g)

BSA: Brief Scale for Anxiety; Covi: Covi-Skala; CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire; GLF: General Life Functioning Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HAMA: Hamilton Anxiety Scale; KI: Konfidenzintervall; MEI: Motivation and Energy Inventory; n. r.: nicht relevant; Plc: Placebo; Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire; SAS-SR: Social Adjustment Scale-Self-Report; SDS: Sheehan Disability Scale; SF-36: Short-Form-36; SSRI: Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TZA: tri- und tetrazyklische Antidepressiva; UE: unerwünschte Ereignisse, VEN: Venlafaxin

## Antidepressive Wirkung

Für die Zielgröße **Remission** zeigte sich in den Meta-Analysen ein statistisch signifikanter Vorteil von Venlafaxin gegenüber Placebo. Im Vergleich von Venlafaxin zu aktiven Komparatoren der Wirkstoffklassen SSRI und TZA wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Remissionsraten beobachtet. Im Vergleich von Bupropion und Venlafaxin ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Venlafaxin (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,39 [1,04; 1,84]). Damit ergab sich für die Zielgröße Remission in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin. Der Vergleich von Venlafaxin mit den Wirkstoffklassen SSRI und TZA erbrachte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin. Im Vergleich von Venlafaxin und Bupropion zeigte sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin.

Für die **Ansprechraten** ergab sich, wie bei der Remission, ein statistisch signifikanter Vorteil von Venlafaxin gegenüber Placebo. Ein statistisch signifikanter Vorteil von Venlafaxin wurde hierbei auch für den Vergleich zu SSRI und der Einzelsubstanz Fluoxetin (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,26 [1,07; 1,48]) beobachtet. Im Vergleich von Venlafaxin zu TZA ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Der zweite Einzelsubstanzvergleich mit statistisch signifikantem Vorteil von Venlafaxin war der gegenüber Bupropion (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,43 [1,06; 1,91]). Somit ergab sich für die Zielgröße Ansprechen in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse SSRI erbrachte einen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin, welcher auch in der Analyse gegenüber Fluoxetin beobachtet wurde. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse TZA

erbrachte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin. Im Vergleich von Venlafaxin und Bupropion zeigte sich hingegen ein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin.

Für die mittlere Änderung der depressiven Symptomatik (**Depressionsskalen-Gesamtscore**) in der Akuttherapie der Depression ergab sich für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil für Venlafaxin. Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war auszugehen. Der Vergleich von Venlafaxin und SSRI ergab ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Venlafaxin. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse TZA zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Somit ergaben die Studien auf Basis der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik (**Depressionsskalen-Gesamtscore**) in der Akuttherapie der Depression einen Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin im Vergleich zu Placebo. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse TZA erbrachte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin. Die Untersuchung gegenüber der Wirkstoffklasse SSRI erbrachte ein Resultat, dessen Relevanz nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte. Der Zusatznutzen blieb hierbei unklar und es gab keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

Mit einer **Rückfallwahrscheinlichkeit** von 28 % für Venlafaxin und 52 % für Placebo war Venlafaxin dem Placebo in der Verhinderung von Rückfällen in der Auswertung einer Rückfallpräventionsstudie statistisch signifikant überlegen. Bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik (**Depressionsskalen-Gesamtscore**) wurde zum Ende der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied in der mittleren Veränderung des HAMD-21-Scores zugunsten von Venlafaxin beobachtet. Unter Venlafaxin traten kleinere mittlere Veränderungen und damit stabilere Werte über die Zeit auf. Bezogen auf die Mittelwertdifferenz erbrachte dieses Ergebnis einen relevanten Effekt.

Die Langzeitstudien zur Rezidivprophylaxe zeigten in Bezug auf die **Rezidive** im Vergleich von Venlafaxin und Placebo statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der aktiven Substanz. Das Resultat der Meta-Analyse zur mittleren Änderung der depressiven Symptomatik (**Depressionsskalen-Gesamtscore**) für diese Studien hatte eine hohe Heterogenität. Bezogen auf die Resultate der Einzelstudien zeigte sich hierbei ein Effekt zugunsten von Venlafaxin, dessen Relevanz jedoch nicht mit Sicherheit einzuschätzen war. Insgesamt zeigte sich anhand der Ergebnisse der einzigen eingeschlossenen Langzeitstudie zur Rückfallprävention ein Hinweis auf einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo. Die Ergebnisse der 2 eingeschlossenen Langzeitstudien zur Rezidivprophylaxe ergaben einen Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo.

### **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Für die **Gesamtraten unerwünschter Ereignisse** und **Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** zeigten sich folgende Resultate: In der Akuttherapie der Depression ergab sich aus dem Vergleich zu Placebo bei hoher Heterogenität der zugehörigen

Meta-Analyse kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin für die Gesamtraten. Die Analyse der Therapieabbrüche erbrachte einen Beleg für einen Schaden von Venlafaxin (hohe Heterogenität der initialen Meta-Analyse; Analyse ohne Studien mit groben Mängeln statistisch signifikant). Für die Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe ergab sich für beide Parameter kein Beleg für einen Schaden (keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Venlafaxin und Placebo). Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse SSRI erbrachte für beide Zielparameter einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Venlafaxin und damit einen Beleg für einen größeren Schaden, welcher auch in der Einzelsubstananalyse gegenüber Fluoxetin beobachtet wurde (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: 1,33 [1,14; 1,56] für unerwünschte Ereignisse und 1,46 [1,17; 1,83] für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse). Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse TZA sowie mit weiteren einzelnen Wirkstoffen wies einige Unterschiede zwischen den beiden Zielgrößen auf, weshalb die Ergebnisse nun getrennt dargestellt werden: Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse erbrachte der TZA-Vergleich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin und einen Beleg für einen geringeren Schaden, welcher sich auch in den Analysen gegenüber den Einzelsubstanzen Amitriptylin und Clomipramin zeigte (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: 0,47 [0,24; 0,93] und 0,55 [0,32; 0,95]). Im Vergleich von Venlafaxin und Trazodon schließlich zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Venlafaxin bei älteren Patienten und damit ein Hinweis für einen geringeren Schaden von Venlafaxin (20 vs. 37 %,  $p = 0,049$ ). Für die Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte sich im Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse TZA hingegen kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Venlafaxin. Ausschließlich der Vergleich von Maprotilin und Venlafaxin erbrachte einen statistisch signifikanten Vorteil von Venlafaxin und damit einen Hinweis auf einen geringeren Schaden (RD [95 %-KI] der Einzelstudie: -0,09 [-0,17; -0,01]). Der Vergleich zur Einzelsubstanz Agomelatin erbrachte einen Beleg für einen größeren Schaden von Venlafaxin (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 3,76 [1,82; 7,75]).

Die Ergebnisse für die **Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse** unterschieden sich insofern von den oben genannten Resultaten für die beiden anderen Parameter, als für keinen Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied erbracht wurde und damit kein Schaden bzw. größerer oder geringerer Schaden von Venlafaxin belegt wurde. Somit ergab sich in der Akuttherapie sowie der Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe (hohe Heterogenität) der Depression aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin. Der Vergleich von Venlafaxin mit den Wirkstoffklassen SSRI und TZA erbrachte keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

Anhand von Daten zum **CSFQ** hinsichtlich **sexueller Dysfunktion** ergab sich in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo kein statistisch signifikanter Unterschied. Somit zeigte sich für die Zielgröße sexuelle Dysfunktion in der Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin.

Anhand der **Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck** ergab sich kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin gegenüber Placebo. Dieses Ergebnis ist unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten (keine primär auf Bluthochdruck ausgerichteten Studien und geringe Ereignisraten) zu interpretieren, weshalb an dieser Stelle auch keine Zahlenangaben zu Einzelergebnissen gemacht werden.

### **Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen**

Die Meta-Analyse der **HAMA** zur **Angstsymptomatik** ergab in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin. Eine Relevanz des Effekts war hierbei gegeben. Für die **HADS**-Angst-Subskala konnte für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo in einer Studie die Relevanz des Effekts aufgrund fehlender Werte nicht eingeschätzt werden. Die Daten einer Studie zur **BSA** erbrachten einen statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Venlafaxin, Imipramin und Placebo) für den Gesamtscore. Für die **Covi-Skala** wurde für eine Studie eine statistisch signifikante Überlegenheit von Venlafaxin gegenüber Placebo berichtet, welche nicht anhand von Werten nachvollzogen werden konnte. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

In der Therapie zur Rezidivprophylaxe wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo für die **HAMA** berichtet. Die Relevanz dieses Effekts konnte jedoch ebenfalls nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Der Vergleich mit der Wirkstoffklasse SSRI zeigte für die **HAMA** keinen statistisch signifikanten Unterschied. Der Vergleich von Venlafaxin und TZA für die **HADS**-Angst-Subskala zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Zusammenfassend zeigte sich für die Zielgröße **Angstsymptomatik** in der Akuttherapie der Depression im Vergleich von Placebo und Venlafaxin ein heterogenes Bild bezogen auf die verschiedenen Messinstrumente. Es ist jedoch zu beachten, dass bei 3 der 4 Skalen jeweils nur für eine Studie Daten zum Placebovergleich vorlagen und damit die Schlussfolgerung für diese Skala jeweils durch eine Studie bestimmt wurde. Zusätzlich war in 2 Fällen ein statistisch signifikantes Ergebnis berichtet, dessen Relevanz wegen fehlender Daten fraglich blieb. Die stärkste Evidenz für den Vergleich des Einflusses auf eine Angstsymptomatik gegenüber Placebo lieferte die Meta-Analyse der **HAMA**. Insgesamt ist somit für die Akuttherapie von einem Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo auszugehen. In der Therapie zur Rezidivprophylaxe hingegen blieb der Nutzen von Venlafaxin unklar, insofern ergab sich kein Beleg für einen Nutzen. Ein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber den Wirkstoffklassen SSRI und TZA in der Akuttherapie wurde nicht erbracht.



Die Meta-Analyse des **MEI zu Energie und Motivation** ergab im Vergleich von Venlafaxin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Somit blieb der Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo anhand der Analyse der Daten zum Einfluss auf Energie und Motivation in der Akuttherapie der Depression unklar und es lag kein Beleg für einen Nutzen vor.

### **Mortalität / Suizidalität**

Hinsichtlich der Parameter **Mortalität und Suizidalität** ergab sich kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin gegenüber Placebo. Auch ein größerer bzw. geringerer Schaden gegenüber den Wirkstoffklassen SSRI und TZA wurde nicht belegt. Dieses Ergebnis ist unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten (keine primär auf Mortalität / Suizidalität ausgerichteten Studien und sehr geringe Ereignisraten) zu interpretieren, weshalb an dieser Stelle auch keine Zahlenangaben zu Einzelergebnissen gemacht werden. Der Einfluss von Venlafaxin auf Mortalität und Suizidalität kann auf Basis der identifizierten Studien nicht abschließend geklärt werden.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die Meta-Analysen des **Q-LES-Q** zeigten im Vergleich von Venlafaxin und Placebo für die „Kurzzeit“-Akuttherapie ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin, dessen Relevanz jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte. Für die **GLF** zeigten sich in einer Studie zur „Kurzzeit“-Akuttherapie statistisch signifikant bessere Scores in der Venlafaxingruppe zum Endpunkt im Vergleich zu Placebo. Die Relevanz des Effekts konnte jedoch ebenfalls nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Die Studie zur Rezidivprophylaxe berichtete für den **Q-LES-Q** einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo, dessen Relevanz jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte. Gleiches galt für den statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo für den Summenscore psychische Gesundheit des **SF-36** (Relevanz unsicher). Für den **SF-36**-Summenscore körperliche Gesundheit ergab sich ein nicht statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich von Venlafaxin und Placebo.

Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse SSRI ergab für den **Q-LES-Q** keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Zusammenfassend blieb der Nutzen von Venlafaxin für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl in der Akuttherapie als auch in der Therapie zur Rezidivprophylaxe der Depression unklar. Es ergab sich kein Beleg für einen Nutzen. Ein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber der Wirkstoffklasse SSRI für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Akuttherapie wurde nicht beobachtet.

## Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit

Für die **SAS-SR** wurden im Rahmen der „Kurzzeit“-Akuttherapie zwar statistisch signifikante Vorteile von Venlafaxin gegenüber Placebo berichtet, aufgrund fehlender Werte blieb die Relevanz des Effekts jedoch unsicher. Für die **SDS** zeigte die Meta-Analyse im Vergleich von Venlafaxin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin. Von einer Relevanz des Effekts war hierbei auszugehen.

Für die Langzeittherapie zur Rezidivprophylaxe wurde für die **SAS-SR** ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo berichtet, dessen Relevanz jedoch nicht sicher einschätzbar war.

Zusammenfassend ergab sich hinsichtlich des Einflusses auf das soziale Funktionsniveau ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo in der ambulanten Akuttherapie der Depression („Kurzzeit“-Akutstudien). Es ist zu beachten, dass der Beleg für einen Nutzen anhand der Daten zur **SDS** zustande kam, einer Skala, die zur Bewertung des allgemeinen sozialen Funktionsniveaus dient. Die Ergebnisse zur **SAS-SR** konnten wegen fehlender Daten nicht abschließend interpretiert werden. Der Nutzen blieb hier unklar und wurde nicht belegt. Auch für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo in der Rezidivprophylaxe blieb der Nutzen unklar und wurde somit nicht belegt.

## Subgruppenanalysen

Ein Interaktionstest der vorhandenen Daten zur mittleren Änderung der depressiven Symptomatik (Depressionsskalen-Gesamtscore) getrennt nach **Geschlecht** ergab kein statistisch signifikantes Ergebnis (zum Signifikanzniveau 0,2) für den Vergleich von Venlafaxin gegenüber Placebo, SSRI und Bupropion ( $p = 0,203; 0,91; 0,33$ ). Da keine Interaktion bestand, wurden auch keine Meta-Analysen getrennt nach Geschlecht durchgeführt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gilt damit für Männer und Frauen.

Aus den Studien zum Vergleich von Venlafaxin mit Placebo, mit TZA, mit Bupropion und mit Agomelatin gab es keine Hinweise auf einen Einfluss des **Schweregrads** der Erkrankung auf den Behandlungseffekt. Für den Vergleich von Venlafaxin und SSRI gab es einen Hinweis auf eine Abhängigkeit des Behandlungseffekts vom Schweregrad der Depression für die Zielgröße Ansprechen (Interaktionstest auf Basis des Scores der Depressionsskala zu Studienbeginn:  $p = 0,08$ ). Aufgrund dieser Interaktion wurden weitere Meta-Analysen durchgeführt. Hierbei ergab sich für den Subpool der Studien mit mittlerem Score zu Studienbeginn von  $< 50\%$  des Maximalscores kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,10 [0,97; 1,25]). Für den Subpool der schwerer erkrankten Studienpopulation ( $> 50\%$  des Maximalscores) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Venlafaxin (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,46 [1,10; 1,95]). Dieser Einfluss des Schweregrads auf den

Behandlungseffekt wurde für die Zielgröße mittlere Änderung der depressiven Symptomatik (Depressionsskalen-Gesamtscore) nicht beobachtet. Die Datenlage bezüglich einer relevanten Interaktion zwischen Schweregrad und Behandlungseffekt im Sinne eines Zusatznutzens von Venlafaxin gegenüber SSRI ausschließlich bei Patienten mit höherer Erkrankungsschwere war somit nicht eindeutig. Die Ergebnisse wurden deshalb nicht als Beleg, sondern als ein Hinweis darauf gewertet, dass der Zusatznutzen von Venlafaxin eher für Patienten mit höherem Schweregrad der Depression gilt als für Patienten mit niedrigerem Schweregrad.

Ein Interaktionstest anhand der vorhandenen Daten zu 2 Studien mit **therapieresistenten Patienten** gegenüber dem Rest der SSRI-kontrollierten Studien zeigte keinen statistisch signifikanten Wert (zum Signifikanzniveau 0,2) und damit keine relevante Interaktion zwischen der Therapieresistenz und dem Effekt für den Parameter Ansprechen ( $p = 0,93$ ). Somit wurde keine weitere Untersuchung auf einen Nutzen / Zusatznutzen durchgeführt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gegenüber SSRI galt damit für therapieresistente Patienten (gemäß den Einschlusskriterien der beiden Studien) und nicht explizit therapieresistente Populationen (gemäß den Einschlusskriterien der anderen Studien) gleichermaßen.

Hinsichtlich der Subgruppe zum **Behandlungssetting** enthielt der Studienpool insgesamt 3 Studien mit ausschließlich stationären Patienten. Es handelte sich hierbei um aktivkontrollierte Studien mit den Komparatoren Fluoxetin, Imipramin und Nortriptylin, sodass ein Vergleich zu den ambulanten Studien für den TZA-Pool durchführbar war. Insgesamt stimmte das Einzelergebnis der Studie mit Fluoxetin als Komparator weitgehend mit den Schlussfolgerungen zur Beleglage für die Gesamt-Meta-Analysen zu Remission, Ansprechen und mittlere Änderung der depressiven Symptomatik (Depressionsskalen-Gesamtscore) überein (jeweils im SSRI- und Fluoxetinvergleich). Ein Interaktionstest zu Venlafaxin und TZA im Vergleich von ambulanten und stationären Patienten erbrachte eine statistisch signifikante Interaktion (zum Signifikanzniveau 0,2) zwischen Versorgungssetting und Behandlungseffekt für den Parameter Ansprechen ( $p = 0,08$ ). Aufgrund dieser Interaktion wurden weitere Meta-Analysen durchgeführt. Für beide Subpools der Studien (ambulant und stationär) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Venlafaxin und TZA für den Parameter Ansprechen (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: 1,27 [0,82; 1,96] und 0,65 [0,39; 1,08]). Zusammenfassend zeigte sich in der Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber TZA für ambulante und stationäre Patienten. Bezogen auf eine relevante stationäre Studie ließ sich kein klarer Unterschied in der antidepressiven Wirkung zu den übrigen SSRI- bzw. Fluoxetin-kontrollierten Studien eruieren.

Im Nutzenbewertungspool lag eine Studie vor, welche explizit einen Einschluss von Patienten mit einer bestimmten **Komorbidität** anhand eines geeigneten Diagnosekriteriums (ICD-10, DSM) aufwies. Die Teilnehmer dieser placebokontrollierten Studie mit älteren Patienten mussten neben der Diagnose MDD nach DSM-IV auch das Kriterium einer leichten oder

mittelschweren Demenz nach DSM-IV erfüllen. Die Einzelergebnisse der Studie wichen vom jeweiligen Gesamtergebnis der Meta-Analysen zu Ansprechen und mittlerer Änderung der depressiven Symptomatik (Depressionsskalen-Gesamtscore) ab. Da es sich bei der Studienpopulation um ältere Patienten mit einer Demenz handelte, war nicht klar, ob die beschriebenen gegenläufigen Effektivitätsresultate der Studie auf die Demenz, das Alter oder beide Merkmale der Population zurückzuführen waren (siehe unten, Resultat für die Subgruppe Alter). Es blieb somit unklar, ob die Komorbidität Demenz einen Einfluss auf die antidepressive Wirkung hat.

Bei einer **Altersgrenze** von 60 bzw. 65 Jahren für ältere Patienten beinhaltete der Venlafaxin-Studienpool 16 Studien, die ausschließlich jüngere Patienten einschlossen, und 7 Studien mit Patienten  $\geq 60$  bzw. 65 Jahre. Im Bereich der unerwünschten Ereignisse ergaben die Meta-Regressionen zu Venlafaxin und Placebo, TZA sowie SSRI keine statistisch signifikanten Interaktionen (zum Signifikanzniveau 0,2) zwischen dem Alter und dem Behandlungseffekt (Parameter: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen; Placebo:  $p = 0,98$ ; TZA:  $p = 0,44$ ; SSRI:  $p = 0,60$ ). Für die antidepressive Wirkung zeigten sich im Vergleich von Venlafaxin und SSRI keine statistisch signifikanten Interaktionen (zum Signifikanzniveau 0,2) für die Ansprechraten (SSRI:  $p = 0,71$ ). Im Vergleich zu Placebo und TZA ergaben sich statistisch signifikante Interaktionen zwischen Alter und Behandlungseffekt (Placebo:  $p = 0,001$ ; TZA:  $p = 0,18$ ) für die Zielgröße Ansprechen. Diese Effekte wurden getrennt für einen Studienpool älterer und jüngerer Patienten im Vergleich von Venlafaxin und Placebo sowie TZA in Meta-Analysen evaluiert.

Im Vergleich von Venlafaxin und Placebo zeigte sich für den Subpool der jüngeren Studienpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil von Venlafaxin für den Parameter Ansprechen (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 2,26 [1,85; 2,77]). Im Gegensatz hierzu erbrachte die Analyse für den Subpool der älteren Studienpopulation keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,83 [0,48; 1,42]). Zusammenfassend zeigte sich in der Akuttherapie der Depression ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo bei jüngeren Patienten. Für die Therapie älterer Patienten ergab sich kein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo.

Der Vergleich von Venlafaxin und TZA erbrachte für beide Subpools (jüngere und ältere Patienten) keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Parameter Ansprechen (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: Jüngere: 1,15 [0,80; 1,64]; Ältere: 0,65 [0,39; 1,06]). Somit zeigte sich in der Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber TZA für beide Altersgruppen.

Eine Studie benannte einen konkreten Einschluss von Patienten mit einem **definierten Einzelsymptom**. Diese aktiv- und placebokontrollierte Studie (Komparator Fluoxetin) schloss explizit Patienten mit Angstsymptomen anhand von Covi-Scores bei Studienbeginn ein. Insgesamt stimmte das Einzelergebnis der Studie weitgehend mit den Schlussfolgerungen

zur Beleglage für die Gesamt-Meta-Analysen zu Remission, Ansprechen und mittlerer Änderung der depressiven Symptomatik (Depressionsskalen-Gesamtscore) überein (jeweils im Placebo-, SSRI- und Fluoxetinvergleich). Somit ließ sich kein klarer Unterschied in der antidepressiven Wirkung zwischen der in einer Studie eingeschlossenen Population von Angstpatienten und den übrigen placebo- und SSRI- bzw. Fluoxetin-kontrollierten Studien eruieren.

**Direktvergleich zwischen Duloxetin und Venlafaxin**

Es wurden 2 relevante Studien zum Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin identifiziert. Beide Studien dienten zur Nutzenbewertung in der Akuttherapie. In der Summe wurden beide Studien als mängelfrei bewertet.

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, die in den eingeschlossenen Studien zum Direktvergleich erhoben wurden. Die wichtigsten Ergebnisse der Studien sind in Tabelle 6 zusammenfassend dargestellt. Daten zu weiteren Endpunkten finden sich im folgenden Text.

Tabelle 5: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte in den Studien zum Direktvergleich

	Depression	Einzel- und Begleit- symptome	Uner- wünschte Ereignisse	Sexuelle Dysfunktion	Gesund- heits- bezogene Lebens- qualität	Soziales Funktions- niveau
<b>Duloxetin versus Venlafaxin</b>						
Akutstudien	•	• Angst, Schlaf	•	•	•	•
•: Daten berichtet						

Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zum Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin

Zielgröße	Ergebnis der Meta-Analysen bzw. Einzelstudien zum Direktvergleich Gruppenunterschied [95 %-KI] <sup>a</sup>
Remission <sup>b</sup>	heterogene Ergebnisse
Ansprechen <sup>b</sup>	0,75 [0,52; 1,08]
Depressionsskalen-Gesamtscore	0,99 [-0,02; 2,00] <sup>c</sup>
UE <sup>b</sup>	heterogene Ergebnisse
SUE <sup>b</sup>	0,34 [0,03; 4,18]
Abbruch wegen UE <sup>b</sup>	1,79 [1,16; 2,78]
Sexuelle Dysfunktion (CSFQ)	0,76 [-0,86; 2,37] <sup>c</sup>
Angst (HAMA)	0,71 [-0,19; 1,62] <sup>c</sup>
Schlaf (PSQI)	0,58 [-0,09; 1,26] <sup>c</sup>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 psychische; körperliche Gesundheit; EQ-5D; QLDS)	-1,69 [-3,61; 0,23] <sup>c</sup> ; -1,90 [-3,01; -0,80] <sup>c,e</sup> , -0,26 [-0,41; -0,11] <sup>e</sup> ; -0,06 [-0,09; -0,02] <sup>c</sup> , -0,23 [-0,38; -0,09] <sup>e</sup> ; 1,60 [0,34; 2,85] <sup>c</sup> , 0,19 [0,04; 0,34] <sup>e</sup>
Soziales Funktionsniveau (SDS)	1,60 [0,46; 2,75] <sup>c</sup> , 0,21 [0,06; 0,35] <sup>e</sup>
<p>           Detaillierte Angaben zu den Ergebnissen finden sich im Hauptteil des Berichts.            a: Ergebnis einer Meta-Analyse (wenn nicht anders bezeichnet)            b: Odds Ratio (wenn nicht anders bezeichnet)            c: Mittelwertdifferenz             Zur Interpretation der folgenden Fußnoten siehe Tabelle 2:            d: relevante Effektgröße (Cohen's d / Hedges' g)            e: Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit ausreichender Sicherheit einzuschätzen (Cohen's d / Hedges' g)            CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire; EQ-5D: Euroqol; HAMA: Hamilton Anxiety Scale; KI: Konfidenzintervall; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index.; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; SDS: Sheehan Disability Scale; SF-36: Short-Form-36; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse         </p>	

## Antidepressive Wirkung

Für die Zielgröße **Remission** zeigte sich in den Meta-Analysen ein sehr heterogenes Ergebnis. Damit ergab sich für die Zielgröße Remission in der ambulanten Akuttherapie der Depression im Vergleich von Duloxetin und Venlafaxin kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen.

Die Analyse der Zielgröße **Ansprechen** ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Duloxetin. Somit wurde für die ambulante Akuttherapie der Depression im Vergleich von Duloxetin und Venlafaxin kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen erbracht.

Auch die Analyse der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik (**Depressionsskalen-Gesamtscore**) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Duloxetin und Venlafaxin. Zusammenfassend resultierte so auch hier kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen für die ambulante Akuttherapie der Depression.

### **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Eine der 3 durchgeführten Meta-Analysen erbrachte heterogene Ergebnisse (**Gesamtraten unerwünschter Ereignisse**). Die Analyse zur Zielgröße **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen, während für den **Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse** ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin vorlag. Zusammenfassend zeigte sich im Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden einer der beiden Substanzen in Bezug auf die Gesamtraten unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Für den Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ergab sich hingegen ein Beleg für einen geringeren Schaden von Venlafaxin gegenüber Duloxetin bzw. ein Beleg für einen größeren Schaden von Duloxetin gegenüber Venlafaxin.

Die Daten zur **sexuellen Dysfunktion** anhand des **CSFQ** aus dem Vergleich beider Substanzen ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen. Somit ergab sich hinsichtlich der Zielgröße sexuelle Dysfunktion kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Duloxetin oder Venlafaxin im Direktvergleich in der ambulanten Akuttherapie der Depression.

Anhand der **Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck** ergab sich in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin oder Venlafaxin im Direktvergleich. Dieses Ergebnis ist unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten (keine primär auf Bluthochdruck ausgerichteten Studien und geringe Ereignisraten) zu interpretieren, weshalb an dieser Stelle auch keine Zahlenangaben zu Einzelergebnissen gemacht werden.

### **Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen**

Die Ergebnisse der **HAMA** zur **Angstsymptomatik** erbrachten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen. Damit wurde für den Einfluss auf eine Angstsymptomatik in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen erbracht.

Im Vergleich von Duloxetin und Venlafaxin zeigte sich für den Parameter **Schlaf** anhand des **PSQI** kein statistisch signifikanter Unterschied. Somit wurde für den Einfluss auf den Schlaf in der ambulanten Akuttherapie der Depression ebenfalls kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen gezeigt.

## **Mortalität / Suizidalität**

Hinsichtlich der Parameter **Mortalität und Suizidalität** ergab sich kein Beleg für einen größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin oder Venlafaxin für die ambulante Akuttherapie der Depression. Dieses Ergebnis ist unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten (keine primär auf Mortalität / Suizidalität ausgerichteten Studien, keine bzw. niedrige Anzahl von Ereignissen) zu interpretieren, weshalb an dieser Stelle auch keine Zahlenangaben zu Einzelergebnissen gemacht werden. Der Einfluss von Duloxetin und Venlafaxin auf Mortalität und Suizidalität kann auf Basis der identifizierten Studien nicht abschließend geklärt werden.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für den **SF-36** zeigte sich im Vergleich von Duloxetin und Venlafaxin für den Summenscore psychische Gesundheit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Im Summenscore körperliche Gesundheit ergab sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Venlafaxin, dessen Relevanz jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte. Der Vergleich von Venlafaxin und Duloxetin im **EQ-5D** erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin, dessen Relevanz jedoch ebenfalls nicht sicher einzustufen war. Die Analyse der **QLDS** erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin gegenüber Duloxetin. Auch hier konnte die Relevanz des beobachteten Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Zusammenfassend blieb der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität in der ambulanten Akuttherapie der Depression mehrheitlich unklar. Es lag kein Beleg für einen Zusatznutzen vor.

## **Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit**

Die Daten zur **SDS** in der ambulanten Akuttherapie der Depression ergaben aus dem Vergleich beider Substanzen ein statistisch signifikantes Resultat zugunsten von Venlafaxin, dessen Relevanz jedoch nicht sicher einzustufen war. Der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin hinsichtlich des Einflusses auf das soziale Funktionsniveau in der ambulanten Akuttherapie der Depression blieb unklar und es ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen.



## **Fazit**

Die im vorliegenden Bericht untersuchten patientenrelevanten Endpunkte waren Remission, Änderung der depressiven Symptomatik (Ansprechen und mittlere Änderung der depressiven Symptomatik gemessen auf einer Skala), Rückfall und Rezidiv, Einzel- und Begleitsymptome der Depression, gesundheitsbezogene Lebensqualität, soziales Funktionsniveau, Mortalität, Suizidalität, die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, sexuelle Dysfunktion und Bluthochdruck.

Es lagen Daten vor zum Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin, zum Vergleich von Duloxetin mit Placebo und der Wirkstoffklasse SSRI (3 Einzelwirkstoffe) sowie zum Vergleich von Venlafaxin mit Placebo, mit den Wirkstoffklassen SSRI und TZA (jeweils 6 Einzelwirkstoffe) und mit den Wirkstoffen Agomelatin, Bupropion, Mirtazapin, Moclobemid und Trazodon.

Die Studien untersuchten die Kurzzeit-Akuttherapie (Direktvergleich, Duloxetin, Venlafaxin), die Langzeit-Akuttherapie (Duloxetin, Venlafaxin) sowie die Rückfallprävention (Duloxetin, Venlafaxin) und die Rezidivprophylaxe (Venlafaxin).

Die Daten zu den verfügbaren Kombinationen dieser Endpunkte, Therapievergleiche und therapeutischen Ziele lieferten folgende Belege oder Hinweise:

### **Direktvergleich**

- Beleg für einen größeren Schaden von Duloxetin bzw. für einen geringeren Schaden von Venlafaxin bezüglich der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

### **Duloxetin**

- Beleg für einen Nutzen im Vergleich zu Placebo bezüglich der Remission und der Änderung der depressiven Symptomatik (Ansprechen und mittlere Änderung der depressiven Symptomatik) in der Kurzzeit-Akuttherapie
- Hinweis auf einen Nutzen im Vergleich zu Placebo in der Rückfallprävention
- Beleg für einen Nutzen im Vergleich zu Placebo für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Kurzzeit-Akuttherapie
- Beleg für einen Nutzen im Vergleich zu Placebo bezüglich einer Verbesserung des allgemeinen sozialen Funktionsniveaus in der Kurzzeit-Akuttherapie, Hinweis auf einen Nutzen bezüglich einer Verbesserung des allgemeinen sozialen Funktionsniveaus für die Rückfallprävention

- Beleg für einen Schaden im Vergleich zu Placebo und einen größeren Schaden im Vergleich zu SSRI für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeit-Akuttherapie

### **Venlafaxin**

- Beleg für einen Nutzen im Vergleich zu Placebo bezüglich der Remission und der Änderung der depressiven Symptomatik (Ansprechen und mittlere Änderung der depressiven Symptomatik) in der Kurzzeit-Akuttherapie
- Beleg für einen Nutzen im Vergleich zu Placebo in der Rezidivprophylaxe
- Hinweis auf einen Nutzen im Vergleich zu Placebo in der Rückfallprävention
- Beleg für einen Zusatznutzen im Vergleich zu der Wirkstoffklasse der SSRI (auf Ebene der Einzelwirkstoffe für Fluoxetin) für die Änderung der depressiven Symptomatik (Ansprechen) in der Kurzzeit-Akuttherapie
- Beleg für einen Zusatznutzen im Vergleich zu Bupropion für die Remission und die Änderung der depressiven Symptomatik (Ansprechen) in der Kurzzeit-Akuttherapie
- Hinweis darauf, dass für die Änderung der depressiven Symptomatik (Ansprechen) der Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber SSRI eher für Patienten mit höherem Schweregrad der Depression gilt als für Patienten mit niedrigerem Schweregrad
- Beleg für einen Nutzen im Vergleich zu Placebo bei jüngeren Patienten in der Akuttherapie der Depression bezüglich der Änderung der depressiven Symptomatik (Ansprechen), kein Beleg für einen Nutzen in der Therapie älterer Patienten
- Beleg für einen Nutzen im Vergleich zu Placebo für die Behandlung von Angst in der Kurzzeit-Akuttherapie
- Beleg für einen Nutzen im Vergleich zu Placebo bezüglich einer Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus in der Kurzzeit-Akuttherapie
- Beleg für einen Schaden im Vergleich zu Placebo für die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeit-Akuttherapie
- Beleg für einen größeren Schaden im Vergleich zu SSRI (auf Ebene der Einzelwirkstoffe für Fluoxetin) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeit-Akuttherapie
- Beleg für einen größeren Schaden im Vergleich zu Agomelatin für die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeit-Akuttherapie

- Beleg für einen geringeren Schaden im Vergleich zu TZA und Amitriptylin sowie Clomipramin für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeit-Akuttherapie
- Hinweis auf einen geringeren Schaden im Vergleich zu Maprotilin für die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeit-Akuttherapie
- Hinweis auf einen geringeren Schaden im Vergleich zu Trazodon für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeit-Akuttherapie

Alle weiteren verfügbaren Kombinationen von Endpunkten, Therapievergleichen und therapeutischen Zielen lieferten keine Belege oder Hinweise für einen Nutzen bzw. Zusatznutzen oder für einen Schaden bzw. größeren oder geringeren Schaden von Duloxetin oder Venlafaxin im Vergleich zu Placebo oder aktiven Komparatoren.

Für die Endpunkte Mortalität und Suizidalität ist aufgrund der eingeschränkten Datenlage für beide Substanzen keine abschließende Aussage möglich. Für die Bewertung des Einflusses auf Komplikationen von ggf. die Depression begleitenden Erkrankungen lagen keine Daten vor.

## 1 Hintergrund

### Depressive Störungen

Depressionen sind häufige psychische Erkrankungen und verursachen nach Untersuchungen der Weltgesundheitsorganisation einen erheblichen Anteil der weltweiten Krankheitslast [1]. Typische Symptome einer Depression sind gedrückte Stimmung, Freudlosigkeit, verminderter Antrieb, Verlust oder Verringerung des Selbstwertgefühls, unbegründete Selbstvorwürfe oder unangemessene Schuldgefühle, wiederkehrende Gedanken an den Tod, vermindertes Konzentrationsvermögen, Appetitstörungen und Schlafstörungen. Häufig beklagt werden auch körperliche Beschwerden wie Müdigkeit oder Schmerzen. Für die Diagnose einer klinisch relevanten depressiven Episode nach dem Diagnosesystem der ICD-10 als auch des DSM-IV müssen eine bestimmte Anzahl und Ausprägung dieser Beschwerden mindestens 2 Wochen lang vorhanden sein [2]. Abhängig von Anzahl und Schwere der Symptome wird eine depressive Episode nach ICD-10 als leicht, mittelgradig oder schwer bezeichnet. Bei schweren Depressionen können auch psychotische Symptome wie wahnhaftige Verkennungen und Halluzinationen auftreten, die zumeist den negativen Gedanken und der Verstimmung entsprechen. Depressive Episoden können als einmalige Erkrankung oder rezidivierend auftreten [2]. Im Rahmen des Klassifikationssystems DSM-IV werden bei Auftreten der entsprechenden Symptomatik Episoden einer Major Depression definiert. Die Diagnose Major Depression bezeichnet das Vorhandensein einer einzelnen (Major Depression, einzelne Episode) oder zweier bzw. mehrerer depressiver Episoden (Major Depression, rezidivierend). Je nach der Anzahl der erfüllten Symptomkriterien, dem Schweregrad der einzelnen Symptome, dem Ausmaß funktionaler Beeinträchtigungen und dem subjektivem Leidensgefühl wird auch hier der Schweregrad als leicht, mittel oder schwer charakterisiert [3]. Die Major Depression wird im klinischen Alltag diagnostiziert, wenn eine über mehrere Wochen dauernde und wenig veränderliche niedergedrückte Stimmung mit Interessenverlust, Schlafstörungen und anderen psychischen und körperlichen Symptomen auftritt. Einige Betroffene klagen allerdings auch über atypische Symptome wie erhöhten Appetit, übermäßiges Schlafbedürfnis und Antriebssteigerung [4]. In einigen Fällen sind es insbesondere körperliche Beschwerden im Zusammenhang mit einer Depression, die zu Arztbesuchen führen.

Im Gegensatz zur unipolaren Depression, bei der ausschließlich depressive Symptome und keine manischen oder gemischten Phasen auftreten, kommen im Rahmen einer bipolar affektiven Störung neben depressiven auch manische oder hypomane Episoden vor [2]. Für den Bericht werden unter dem Begriff „Depressionen“ alle Formen der unipolaren Depression außer der Dysthymie verstanden.

Depressive Erkrankungen verlaufen häufig chronisch-intermittierend [5-7]. Eine US-amerikanische Verlaufsstudie zeigte beispielsweise, dass in einem Beobachtungszeitraum von 15 Jahren 85 % derjenigen, die einmal eine Major Depression hatten und zwischenzeitlich

gesundet waren, im weiteren Verlauf erneut eine Episode einer affektiven Störung erlebten [8]. In einigen älteren Studien zeigten sich allerdings geringere Wiedererkrankungsraten von ca. 50 % nach einer einzelnen depressiven Episode [9]. Das Risiko für das erneute Auftreten einer depressiven Episode steigt mit der Anzahl der vorherigen Erkrankungsepisoden [10]. Am häufigsten tritt die erste depressive Episode zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr auf, eine Ersterkrankung ist jedoch auch im höheren Lebensalter möglich. Bei einem bedeutenden Teil der Betroffenen findet sich eine depressive Episode schon in der Kindheit oder in der Adoleszenz [11].

Die Erkrankung bringt für die Betroffenen oft massive Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben mit sich – dies gilt sowohl im Hinblick auf zwischenmenschliche Beziehungen als auch im Hinblick auf die Arbeitsfähigkeit [12,13]. Neben einer höheren Rate an Arbeitslosigkeit können krankheitsbedingte Kommunikationsprobleme zu einer Verringerung des sozialen Netzes führen. Für die körperliche und soziale Beeinträchtigung durch die Depression liegt eine klare Beziehung zum Schweregrad der Erkrankung vor [14]. Bei Vorliegen einer Depression tritt häufig eine verstärkte Inanspruchnahme medizinischer zusätzlich zu derjenigen psychiatrischer Dienste auf.

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für eine Selbsttötung (Suizid) bzw. Suizidalität verbunden [15].

### **Prävalenz**

Der Bundes-Gesundheitssurvey 1998 berichtet für die Major Depression eine 12-Monats-Prävalenz von 8,3 % [16]. Die Lebenszeitprävalenz wird international auf etwa 16 % [17] und für Deutschland auf 14,8 % [18] geschätzt, wobei Frauen deutlich häufiger betroffen sind als Männer (20,7 % vs. 8,9 %) [18]. Das gleichzeitige Vorkommen depressiver Störungen mit weiteren psychischen oder körperlichen Erkrankungen ist häufig [17,19]. Im Rahmen des Bundes-Gesundheitssurveys betrug die Komorbiditätsrate mit weiteren psychischen Erkrankungen etwa 60 % [20]. Bei Vorliegen einer depressiven Erkrankung ist die Sterblichkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht [21].

## **Ätiologie und Pathogenese**

Zur Ätiologie und Pathogenese depressiver Störungen gibt es bisher unterschiedliche Hypothesen. Ätiologische Konstrukte schließen genetische, biochemische, endokrine, psychologische und soziale Faktoren ein. Meist wird davon ausgegangen, dass eine Reihe von Faktoren die Vulnerabilität der Betroffenen erhöht. Das Vollbild der Depression entsteht jedoch aus einem komplexen Zusammenspiel biologischer und psychosozialer Faktoren. Bei vielen Betroffenen wird die Depression durch psychosozialen Stress ausgelöst, wohingegen nicht jeder unter vergleichbaren Bedingungen eine depressive Episode erlebt. Das Zusammenspiel von Risikofaktoren und Lebensereignissen ist für verschiedene Menschen unterschiedlich [22].

Es gibt Hinweise, dass eine verminderte oder veränderte Aktivität der zentralnervösen Übertragung von Monoaminen wie Serotonin und Noradrenalin für die Entwicklung einer Depression zumindest eine partielle Rolle spielt [23-25]. Die sogenannte Monoamin-Hypothese, nach der dem absoluten oder relativen Mangel an Monoaminen in bestimmten Hirnarealen eine überragende Bedeutung in der Entstehung der Depression zukommt, wird der Komplexität der Erkrankung nach gegenwärtigem Forschungsstand allerdings nicht gerecht [26]. So werden gegenwärtig neurotrophe Faktoren, die für das Überleben und die Funktion bestimmter Nervenzellen verantwortlich sind, endokrine Mechanismen wie die Regelkreise der hypothalamisch-hypophysären Achse unter Einschluss von Cortisol, die Rolle kritischer Lebensereignisse als Stressoren, frühkindliche Bindungserfahrungen, kognitive Muster und Persönlichkeitsfaktoren in ihrer Bedeutung für die Entwicklung einer Depression untersucht [22].

## **Intervention**

Fast alle verfügbaren Antidepressiva wirken auf die zentralnervöse Übertragung von Serotonin, Noradrenalin, Dopamin und / oder anderen Neurotransmittern. In den meisten Fällen erhöhen sie die Konzentration von Serotonin und / oder Noradrenalin im synaptischen Spalt. Beispiele für häufig verwendete Substanzgruppen sind trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) stellen eine der neueren Wirkstoffgruppen zur medikamentösen Behandlung von depressiven Störungen dar. Sie beeinflussen sowohl das serotonerge als auch das noradrenerge System vergleichsweise selektiv [27], indem sie die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt hemmen [28,29]. SNRI werden daher auch als „dual wirkende“ Antidepressiva bezeichnet. Ihre Entwicklung basierte auf der Vorstellung, dass zwar Substanzen mit Blockade der Wiederaufnahme lediglich von Serotonin oder Noradrenalin eine antidepressive Wirksamkeit besitzen [30], eine Blockade beider Systeme jedoch möglicherweise zu einer besseren Wirkung führt [31]. Da ältere tri- und tetrazyklische Substanzen wie Amitriptylin zwar sowohl die Wiederaufnahme von Serotonin als auch von Noradrenalin hemmen, gleichzeitig

aber aufgrund der Beeinflussung einer Reihe anderer Transmittersysteme viele unangenehme unerwünschte Wirkungen aufwies, spielte die Rezeptor-Spezifität in der Entwicklung der SNRI eine bedeutende Rolle.

In Deutschland sind bisher 2 selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer als Antidepressiva zugelassen, Venlafaxin und Duloxetin. Die SNRI Milnacipran und Sibutramin sind in Deutschland nicht für die Behandlung der Depression zugelassen. Die Affinitäten für den Serotonin-Transporter und den Noradrenalin-Transporter sind bei Duloxetin höher als bei Venlafaxin. Damit ist die klinisch verwendete Dosis niedriger. Das Verhältnis der Affinitäten zu den beiden Rezeptoren ist jedoch zwischen Duloxetin und Venlafaxin vergleichbar [32]. Venlafaxin zeigt bei niedrigeren Dosierungen eine geringere Wirkung hinsichtlich der Noradrenalin-Wiederaufnahme und ist in diesem Dosisbereich (bis zu 150 mg pro Tag) den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern vergleichbar [31]. Duloxetin wirkt an beiden Transmittersystemen ähnlich stark, während der duale Mechanismus von Venlafaxin erst bei höheren Dosierungen auftreten soll. Bei beiden Substanzen sind die Wirkungen an anderen Rezeptoren im Zentralnervensystem, wie z. B. an Dopamin-Rezeptoren, äußerst gering [32]. Die Metabolisierung sowohl von Venlafaxin als auch von Duloxetin erfolgt über das Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6 und wird damit durch die gleichzeitige Gabe von Medikamenten beeinflusst, die dieses Enzym inhibieren oder induzieren [31].

### **Vergleichsinterventionen**

Für die medikamentöse antidepressive Therapie stehen weitere Wirkstoffgruppen mit unterschiedlichen pharmakologischen Wirkmechanismen zur Verfügung, insbesondere selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), die in den 80er-Jahren eingeführt wurden, sowie tri- und tetrazyklische Antidepressiva und Monoaminoxidasehemmer, die seit den 50er-Jahren zur Depressionsbehandlung eingesetzt werden. Andere neuere Wirkstoffe, z. B. Mirtazapin oder Reboxetin, lassen sich nur schwer einer dieser genannten Gruppen zuordnen und haben jeweils unterschiedliche Rezeptorwirkungen. Als pflanzliche Substanz wird auch Johanniskraut zur Behandlung leichter und mittelgradiger depressiver Störungen eingesetzt.

### **Weitere Behandlungen**

Neben der medikamentösen Therapie werden zur Behandlung von depressiven Erkrankungen unterschiedliche psychotherapeutische und soziotherapeutische sowie weitere somatische Verfahren angewendet, die zum Teil auch in Kombination mit einer medikamentösen Therapie zum Einsatz kommen.

## Ergebnisparameter

Für die Beurteilung der Wirksamkeit von Antidepressiva ist es sinnvoll, einheitliche Bezeichnungen zur Definition und zum möglichen Verlauf der Depression festzulegen. In einem Konsensusverfahren US-amerikanischer Experten konnte eine Einigung auf folgende Begriffe erreicht werden, die auch gegenwärtig noch gebräuchlich sind [33]: Eine depressive Episode ist der Zeitraum, in dem der Patient die volle depressive Symptomatik zeigt, wie sie durch die Diagnosesysteme, wie z. B. ICD-10, definiert ist. Die Response, das Ansprechen auf eine Behandlung, beschreibt den Zeitpunkt, zu dem eine partielle Remission beginnt, d. h. der Patient nicht mehr die volle Symptomatik zeigt. Das Ansprechen auf eine Behandlung wird häufig als eine Besserung der depressiven Symptomatik um mindestens 50 % auf einer Depressionsskala operationalisiert [34]. Mit (voller) Remission wird eine zeitliche Periode bezeichnet, während der die Symptomatik sich so deutlich verringert, dass der Patient die Kriterien für eine Depression nicht mehr erfüllt. Ein Ansprechen unter Therapie wird in der Regel nach 4 Wochen, eine Remission nach 8 Wochen erwartet [35]. Es besteht Konsens, dass Studien in der Akutphase mindestens 6 Wochen dauern sollten, besser 8 bis 10 Wochen, um das volle Ausmaß der Symptombesserung zu erfassen [36]. Hält die Remission, also die Symptombefreiheit, über einen bestimmten längeren Zeitraum (etwa 6-12 Monate) an, so spricht man von Genesung (recovery) [33]. Der Begriff Rückfall (relapse) bezeichnet ein Wiederauftreten der vollen depressiven Symptomatik während der Phase der Remission, jedoch vor der Genesung. Unter einem Rezidiv (Wiedererkrankung, recurrence) versteht man das Auftreten einer neuen depressiven Episode nach vorangegangener Genesung.

In der ersten Therapiephase zur Behandlung der akuten Symptomatik sollte eine Remission und damit verbunden eine Wiederherstellung der psychosozialen Funktionsfähigkeit das Ziel sein [37,38]. In der zweiten Phase, der Erhaltungs- oder Stabilisierungsphase (die im internationalen Schrifttum auch als *Continuation Phase* bezeichnet wird), steht die Rückfallprävention und in der dritten Phase (Genesungsphase, international auch als *Maintenance Phase* bezeichnet) das Vermeiden eines Rezidivs im Vordergrund [9]. Entsprechend diesem Verständnis wird die Akuttherapie als erste Phase gegenüber der Erhaltungstherapie und der Rezidivprophylaxe abgegrenzt (siehe Abbildung 1).



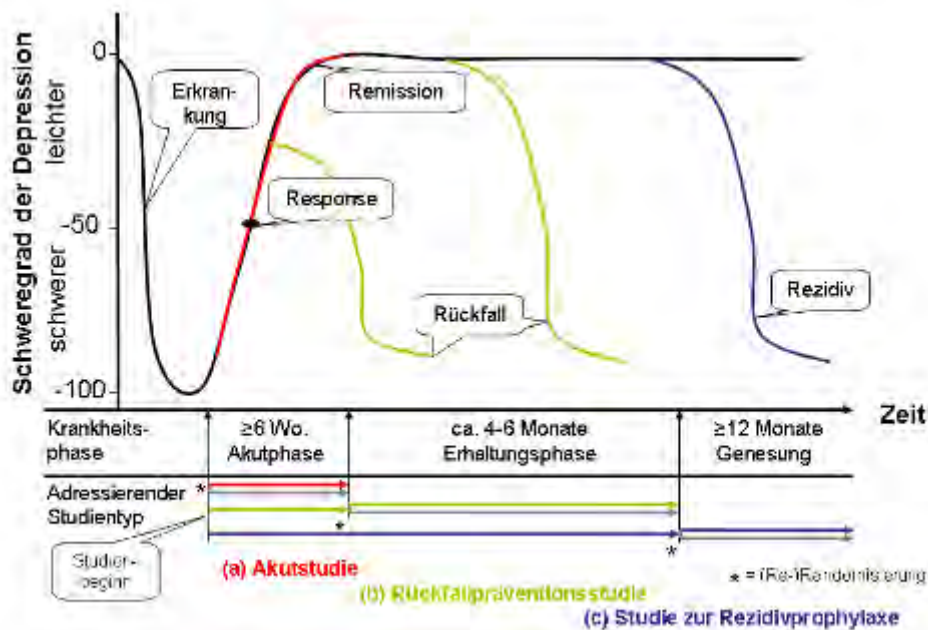


Abbildung 1: Schematischer Phasenverlauf der Depression (adaptiert nach [38])

Studien für die 3 Krankheitsphasen Akut-, Erhaltungsphase und Genesung (obere Zeile unter der Zeitachse) werden mit mindestens 2 Studiendesigns und mindestens 2 unterschiedlichen Populationen durchgeführt (untere Zeile unter der Zeitachse): (a) Akutstudie: mind. 6 Wochen Behandlung; Endpunkt: Symptomverbesserung; bei erstmalig oder rezidivierend erkrankten depressiven Patienten. (b) Rückfallpräventionsstudien: ca. 4 bis 6 Monate doppelblinde Behandlung in Respondern aus der (auch offen und unkontrolliert – wie im Beispiel in der Grafik – durchgeführten) Akutphase nach (Re-)Randomisierung im Anschluss an die Akutphase; Endpunkt: Symptomverschlechterung; bei erstmalig oder rezidivierend erkrankten depressiven Patienten. (c) Studie zur Rezidivprophylaxe: mind. 12 Monate doppelblinde Behandlung in Respondern aus der (auch offen und unkontrolliert – wie im Beispiel in der Grafik – durchgeführten) Akut- und Erhaltungsphase nach (Re-)Randomisierung im Anschluss an die Erhaltungsphase; Endpunkt: Symptomverschlechterung; üblicherweise ausschließlich in rezidivierend erkrankten depressiven Patienten (Kontrollgruppenarm im Anschluss an die Randomisierung in Grau).

Um die Effekte einer Behandlung zu bewerten, wird das Ausmaß der depressiven Symptomatik meist anhand von Selbst- oder Fremdbeurteilungsskalen erfasst. Besonders verbreitet im Rahmen klinischer Studien sind die Hamilton Depression Rating Scale (HAMD, HDRS) [39,40], die Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) [41] und das Beck Depression Inventory (BDI) [42,43]. Diese Skalen bilden jeweils etwas unterschiedliche Aspekte der Erkrankung ab [44]. Auch globale nicht indikationsspezifische Erhebungsskalen wie die Clinical Global Impression Scale (CGI) [45,46] kommen zur Anwendung.

Andere Symptome, die nicht Kriteriumssymptome der Diagnosesysteme ICD-10 oder DSM-IV-TR sind, können häufig sogar relativ prävalente Symptome der Depression sein. Im Zusammenhang dieses Berichtes werden diese Symptome (z. B. Schmerz, Angst) als Begleitsymptome und nicht als Komorbidität aufgefasst, da sie in ICD-10 oder DSM-IV als im Rahmen der Depression auftretende Symptome beschrieben werden.

Aus dem Störungsbild der Erkrankung bzw. aus den mit ihr verbundenen Symptomen und der dargestellten Operationalisierung ergeben sich die in Abschnitt 4.1.3 aufgeführten patientenrelevanten Therapieziele.

## **2 Ziele der Untersuchung**

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung der selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Venlafaxin und Duloxetin bei der Behandlung der akuten Phase der Depression, bei der Erhaltungstherapie (Rückfallprävention) und bei der Rezidivprophylaxe im Vergleich zu einer Placebogabe

und

- die Nutzenbewertung der selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Venlafaxin und Duloxetin bei der Behandlung der akuten Phase der Depression, bei der Erhaltungstherapie (Rückfallprävention) und bei der Rezidivprophylaxe im Vergleich untereinander und zu anderen Antidepressiva

jeweils bei Patienten mit Depressionen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

### **3 Projektablauf**

#### **3.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen beauftragt, die Bewertung des Nutzens der in Deutschland zugelassenen selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen vorzunehmen. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit den Schreiben vom 27.04.2005 und 30.05.2005.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 20.03.2006 wurde am 29.03.2006 im Internet veröffentlicht. Am 04.10.2007 wurde hierzu ein Amendment in der Version vom 25.09.2007 publiziert. Zu dem Amendment einschließlich Berichtsplan Version 1.0 konnten bis zum 02.11.2007 Stellungnahmen eingereicht werden (Anhörung). Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen wurden am 27.11.2007 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Stellungnahmen und die Dokumentation der Erörterung sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde am 27.05.2008 ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 2.0 vom 20.05.2008) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde in der Version 1.0 vom 19.11.2008 am 01.12.2008 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 09.01.2009 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen, abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden dann am 10.03.2009 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den Abschlussbericht Version 1.0 vom 17.06.2009, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wurde. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung wurden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt. Nach Verabschiedung und Versendung des Abschlussbericht 1.0 wurden Änderungen erforderlich (siehe Abschnitt 3.3). Es wurde daher ein geänderter Abschlussbericht Version 1.1 erstellt.

### 3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

- Es wurden kleinere redaktionelle Änderungen vorgenommen, die sich zum Teil aus den Stellungnahmen zum Vorbericht und aus generellen Anpassungen zwischen Vor- und Abschlussbericht ergaben.
- Im Rahmen der Stellungnahmen zum Vorbericht wurde angemerkt, dass der Ausschluss des Clomipramin-Arms der Studie Smeraldi 1998 [47] aufgrund einer, gemäß dem Zulassungsstatus, zu hohen Dosis für ältere Patienten nicht zulässig sei. Der Zulassungsstatus von Clomipramin für die Therapie älterer Patienten wurde daraufhin erneut geprüft und der Studienarm wurde in den Bericht eingearbeitet.
- Die referenzierte Schweregradeinteilung zu MADRS-Scores wurde konsistent im gesamten Bericht angepasst (Scores zwischen 13 und 21 charakterisieren eine leichte Depression, zwischen 22 und 28 eine mittelschwere Depression und über 28 eine schwere Depression).
- Die Analysen zu Subgruppen wurden um Auswertungen von sicherheitsrelevanten Endpunkten (Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse) ergänzt.
- Die Erläuterung zum Vorgehen mit prozentualen Abweichungen von über 30 % zwischen den Patienten in der Auswertungspopulation und den randomisierten Patienten in Abschnitt 4.3 wurde erweitert.
- Die Schlussfolgerungen zur Relevanz von Effekten wurden angepasst (siehe Abschnitt 4.4): In Fällen unsicherer Relevanz wurde der Nutzen als „nicht belegt“ eingeschätzt. Dies wurde in allen Schlussfolgerungen des Berichts konsistent angepasst.
- Abschnitt 4.4.2 wurde um einen Hinweis zur Definition unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ergänzt.
- Abschnitt 4.4.3 wurde um eine Erläuterung differierender Zahlen in Tabellen und Meta-Analysen erweitert.
- Während der Erstellung des Abschlussberichts wurde das Antidepressivum Agomelatin in Europa neu zugelassen. Es erfolgten eine Durchsicht der Literaturrecherchen und eine Handsuche zur Identifikation relevanter Studien, in denen Duloxetin oder Venlafaxin mit Agomelatin verglichen wurde. Zwei Studien wurden im Abschlussbericht berücksichtigt: Lemoine 2007 [48] und Kennedy 2008 [49] (siehe auch 5.1.1 und 5.1.7).
- Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht wurde seitens der Stellungnehmenden eine Studie zur Rezidivprophylaxe mit Duloxetin eingereicht, welche im Abschlussbericht Berücksichtigung finden sollte. Es handelte sich hierbei um die Studie HMDI, deren Studienbericht, wie unter 5.1.4 beschrieben, zur Sichtung angefordert wurde. Da

Duloxetin jedoch keine Zulassung für die Therapie in der Rezidivprophylaxe hat und die beiden anderen Studienphasen der Studie (Akut- und Erhaltungsphase) nicht verblindet waren, konnte keine Berücksichtigung der Studie, oder einzelner Studienphasen, erfolgen (siehe auch Abschnitt 5.1.6).

- Abschnitt 5.1.4 wurde um eine Argumentation hinsichtlich der Einschätzung, dass es keine Hinweise auf dem IQWiG fehlende, relevante Mengen an Daten gibt, ergänzt. Diese Argumentation wurde im Bericht konsistent angepasst.
- In Abschnitt 5.2.2.3.2 erfolgte eine Anpassung der Beschreibung der Ergebnisse zum Nachweis eines Nutzens bezüglich der antidepressiven Wirkung in den beiden Studien mit Schmerz als primärem Endpunkt. Die Ergebnisse wurden nicht als gegenläufig, sondern als unterschiedlich beschrieben.
- Die Datenlage zu Duloxetin hinsichtlich der antidepressiven Wirkung bei älteren Patienten wurde im Rahmen der Subgruppenanalysen deutlicher hervorgehoben (Abschnitt 5.2.3.6 und 6.4.6).
- Ausweitung der Diskussion zu den Parametern Mortalität / Suizidalität (6.4.4), Subgruppe Schweregrad (6.4.6) und Unerwünschte Ereignisse Venlafaxin vs. Placebo (6.4.5) (Hinweise auf Limitationen, Diskussion der qualitativen Datenlage etc.).
- In Abschnitt 6.4.7 wurden im Rahmen der Stellungnahmen aufgefallene Ungenauigkeiten in der Argumentation berichtigt.
- Des Weiteren erfolgte eine ausführliche Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht in der Diskussion dieses Abschlussberichts. Eine Übersicht hierzu ist Abschnitt 6.5 zu entnehmen.

### **3.3 Änderungen im Vergleich zum Abschlussbericht Version 1.0**

Nach Verabschiedung des Abschlussberichts 1.0 vom 17.06.2009 und Versendung an den G-BA wurden die unten aufgeführten Änderungen vorgenommen. Keine dieser Änderungen führte zu einer Änderung des Fazits des Berichts.

- In Abschnitt 8.2 auf Seite 682 wurde eine Studiennummer berichtigt: 600**B1**-211-US-GMR anstatt 600**A1**-211-US-GMR.
- In Tabelle 50 auf Seite 255 wurden in der Zeile zur Studie Nemeroff 2007 Patientenzahlen berichtigt: 104 (Fluoxetin), 102 (Placebo) anstatt 102 (Fluoxetin), 104 (Placebo).
- Auf Seite 44 wurde eine Studienbezeichnung berichtigt: Nemeroff 2007 anstatt Nemeroff 2006.

- Die Skala HADS (**Hospital** Anxiety and Depression Scale) wurde in den jeweiligen Ergebniskapiteln zu Duloxetin und Venlafaxin fälschlicherweise als HADS (**Hamilton** Anxiety and Depression Scale) bezeichnet. Die Benennung wurde auf den Seiten 123, 401, 403 und 404 jeweils angepasst.
- In Tabelle 21 auf Seite 94 wurde für die Studie Perahia 2006b in der 120 mg Duloxetin-Gruppe die Anzahl von Patienten mit Ansprechen von 59 auf 69 Patienten korrigiert. Diese Anzahl von Patienten mit Ansprechen wurde auch in den jeweiligen Meta-Analysen und Meta-Regressionen angepasst. Es erfolgte eine Korrektur von Abbildung 10, Abbildung 11, Abbildung 13 und Abbildung 63. Außerdem wurden zugehörige Textpassagen und Tabellen angepasst. Wie bereits oben zusammenfassend erwähnt ergab sich auch durch diese Korrektur keine Änderung des Fazits.

## **4 Methoden**

### **4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

#### **4.1.1 Population**

Für die Nutzenbewertung wurden Studien mit Patienten mit einer leichten, mittelschweren oder schweren Depression berücksichtigt. Die Diagnosesicherung sollte dabei anhand allgemein akzeptierter Kriterien (d. h. nach ICD-, DSM- oder RDC-Kriterien) erfolgt sein.

Es wurden auch Studien mit Patienten mit somatischer bzw. psychiatrischer Komorbidität berücksichtigt. Depression musste hierbei die psychiatrische Primärdiagnose sein. Die Antidepressiva mussten in erster Linie zur Depressionsbehandlung (und nicht z. B. zur Angstbehandlung) verwendet worden sein.

#### **4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung**

Die zu prüfenden Interventionen waren die 2 selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin und Duloxetin. Diese 2 Antidepressiva sollten sowohl für die Kurzzeittherapie zur Akutbehandlung der Depression als auch für die Langzeittherapie zur Rückfallprävention und zur Rezidivprophylaxe geprüft werden.

Als Vergleichsinterventionen wurden eine Placebobehandlung oder andere in der ambulanten Versorgung relevante, chemisch definierte Antidepressiva sowie Johanniskraut betrachtet.

Sowohl die Prüf- als auch die Vergleichsinterventionen wurden nur innerhalb der in Deutschland für die Behandlung von Depressionen geltenden Zulassung betrachtet.

Die Angemessenheit der Dosierung der Interventionen wurde anhand der in Deutschland empfohlenen Dosierungen bewertet. Eventuelle systematische Abweichungen (z. B. eine im Vergleich zur Prüfintervention zu niedrige Dosierung der Vergleichsintervention, niedrige Dosierung der Intervention in einer Dosisfindungsstudie etc.) wurden ggf. mit einer Sensitivitätsanalyse adressiert.

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der Intervention oder Vergleichsintervention ergaben, sollten die Kriterien, die sich aus dem geänderten Zulassungsstatus für den Studieneinschluss ergaben, entsprechend aktualisiert werden und an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst werden. Die jeweils vorgenommenen Änderungen sollten explizit vermerkt werden.

#### **4.1.3 Zielgrößen**

Als Zielgrößen für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen in der Operationalisierung der jeweiligen Studie verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichten:



- (Voll-)Remission (z. B. Unterschreiten einer absoluten Schwelle der depressiven Symptomatik gemessen anhand geeigneter Depressionsskalen; nur Akutstudien)
- Änderung der depressiven Symptomatik (z. B. Response als  $\geq 50\%$  Reduktion der depressiven Symptomatik oder mittlere Veränderung der Symptomatik zwischen Studienbeginn und -ende, gemessen anhand geeigneter Depressionsskalen; nur Akutstudien)

Bezüglich der Änderung der depressiven Symptomatik wurden sowohl umfassende Depressionsskalen (z. B. HAM-D, MADRS) herangezogen wie auch Skalen zu relevanten einzelnen Symptombereichen. Als relevant wurden solche einzelnen Symptombereiche angesehen, die in den derzeit gültigen Versionen der Klassifikationssysteme ICD-10 [2,50] oder DSM-IV-TR [51] als im Rahmen der Depression auftretende Symptome beschrieben wurden.

- Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik (z. B. gemessen anhand geeigneter Depressionsskalen; nur Rückfallpräventionsstudien und Studien zur Rezidivprophylaxe)
- Mortalität
- Suizidalität
- Suizide / versuchte Suizide
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Tödliche und nichttödliche Komplikationen von gegebenenfalls die Depression begleitenden Erkrankungen (z. B. vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit)

Die jeweilige Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien wurde hinsichtlich ihrer Angemessenheit, Relevanz und Messsicherheit geprüft. Ergebnisse aus Skalen wurden nur dann berichtet, wenn in den jeweiligen Ergebnispublikationen Verweise auf Publikationen zur Validierung der verwendeten Skala enthalten waren oder es sich um allgemein gebräuchliche Skalen handelte. Es wurden im Allgemeinen keine einzelnen Items aus Skalen betrachtet.

#### **4.1.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch

adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für alle unter 4.1.3 genannten Therapieziele und alle unter 4.1.2 genannten Interventionen war eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht flossen daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein. Aufgrund der hohen Placebo-Ansprechrates [52] wurde eine Verblindung der Studienteilnehmer und behandelnden Ärzte als erforderlich angesehen.

#### 4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

##### Studiendauer

Für die Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit wurden Verlängerungsstudien bei Respondern ohne erneute Randomisierung (*extension studies in responders without re-randomisation*) nicht berücksichtigt. Bei Studien dieser Art setzen nach einem bestimmten Zeitpunkt (üblicherweise 6 oder 8 Wochen) ausschließlich die Responder im Verum- und im Placeboarm die Studie fort. Das Risiko von systematischen Verzerrungen ist in solchen Studien sehr groß, da nicht gewährleistet ist, dass die Patienten in beiden Gruppen tatsächlich miteinander vergleichbar sind; außerdem ist nicht klar, inwieweit diese Personen mit der ursprünglichen Patientenpopulation vergleichbar sind [53].

Von der europäischen Arzneimittelbehörde EMA wird eine Studiendauer für Akutstudien zur Beurteilung von Antidepressiva bei Depressionen von etwa 6 Wochen empfohlen [54]. Für Langzeitstudien zur Rückfallprophylaxe, bei denen nach einer (kontrollierten oder unkontrollierten) Behandlungsphase von etwa 8 bis 12 Wochen eine Randomisierung der Responder erfolgt, empfiehlt die EMA eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 6 Monaten und für den Nachweis der Rezidivprophylaxe Studien von mindestens einem Jahr [54]. Um dieser Empfehlung gerecht zu werden, wurde im vorliegenden Bericht für die Nutzenbewertung generell eine Mindestbeobachtungszeit für Akutstudien von 6 Wochen festgelegt, da innerhalb dieses Zeitraumes ein Ansprechen auf die Therapie erwartet werden konnte.

Zur Beurteilung des Nutzens im Hinblick auf die Rückfallprävention bzw. Rezidivprophylaxe mit Randomisierung der Responder vor der Langzeitphase wurden gemäß der EMA-Richtlinie [54] folgende Mindestbehandlungsdauern festgelegt: Rückfallprävention: 6 Monate (inkl. Akutphase); Rezidivprophylaxe: 12 Monate (nach der Erhaltungsphase).

Entsprechend dem Vorgehen der Leitliniengruppe Depression des britischen National Institute for Health and Clinical Excellence wurden Studien, bei denen weniger als 15 % der Teilnehmer eine bipolare Störung und mindestens 85 % die Primärdiagnose einer Depression bzw. weniger als 20 % der Teilnehmer eine Dysthymie und mehr als 80 % die Primärdiagnose einer Depression hatten, zur Nutzenbewertung von antidepressiven Therapien als noch ausreichend geeignet erachtet [55].

Eine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika war nicht vorgesehen.

#### 4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllten.

Tabelle 7: Übersicht der Einschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Patienten mit einer Depression, wie unter 4.1.1 definiert
E2	Intervention: Venlafaxin oder Duloxetin, wie unter 4.1.2 definiert
E3	Vergleichsbehandlung: wie unter 4.1.2 definiert
E4	Zielgrößen, die sich aus den in 4.1.3 formulierten Therapiezielen ableiten
E5	Randomisierte kontrollierte klinische Studien mit Verblindung der Studienteilnehmer und der behandelnden Ärzte, wie unter 4.1.4 definiert
E6a	Studiendauer mindestens 6 Wochen bei Akutstudien, wie unter 4.1.5 definiert
E6b	Behandlungsdauer $\geq$ 6 Monate bei Rückfallpräventionsstudien, wie unter 4.1.5 definiert
E6c	Behandlungsdauer $\geq$ 12 Monate in der Genesungsphase bei Studien zur Rezidivprophylaxe, wie unter 4.1.5 definiert
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

Tabelle 8: Übersicht der Ausschlusskriterien

<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Erhaltungsstudien und Studien zur Rezidivprophylaxe bei Respondern ohne Randomisierung vor der Erhaltungs- bzw. Genesungsphase
A2	Studien, in denen auch Patienten mit Dysthymie aufgenommen wurden, wenn weniger als 80 % der Teilnehmer die Primärdiagnose einer Depression hatten, und Studien, in denen auch Patienten mit bipolarer Störung aufgenommen wurden, wenn weniger als 85 % der Teilnehmer die Primärdiagnose einer Depression hatten, wie unter 4.1.5 beschrieben.
A3	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A4	Keine Volltext-Publikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Volltext-Publikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [56] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte.</p>	

## 4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte Studien zu identifizieren, die wesentliche Informationen über den Nutzen einer SNRI-Behandlung bei Depressionen lieferten.

### 4.2.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche nach relevanten, veröffentlichten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- bibliografische Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PsycINFO, PSYINDEX plus)
- 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)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A.

Die Suche erfolgte in 2 Schritten:

- Erstrecherche am 01.01.2006 (CDSR, DARE, HTA und Central) und am 02.01.2006 (MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, PSYINDEX)
- Nachrecherche am 09.01.2008 (MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, PSYINDEX plus) und am 10.01.2008 (Cochrane-Datenbanken) für den Zeitraum 2006 bis 2008 (für 2008 jeweiliger Wochen- / Tagesstand der Datenbanken)

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen) erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur mittels geeigneter Formulierung der Suchstrategie (siehe Anhang A). Zusätzlich wurde eine Suche in den spezialisierten Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und Health Technology Assessment Database (HTA) vorgenommen (Erstrecherche und Nachrecherche wie oben).

Während der Erstellung des Abschlussberichts wurde die Substanz Agomelatin für die Behandlung der Depression in Europa neu zugelassen. Daher wurde diese Substanz als relevante Vergleichssubstanz in den Bericht mit aufgenommen. Zur Identifikation relevanter Studien wurden die Ergebnisse der Erst- und Nachrecherche nach Studien mit diesem Komparator durchsucht. Außerdem wurde eine Handsuche zur Identifikation von weiteren Studien, deren Veröffentlichung nach der letzten Nachrecherche erfolgte, durchgeführt (siehe auch 5.1.1).

Zusätzlich erfolgte im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche eine Suche in der Datenbank PsiTri (Zugriff am 04.04.2006 und 17.05.2007, für weitere Details hierzu siehe 5.1.1) mit dem Suchstring „Venlafaxine and (HC Major Depression or HC Depression)“ und „Duloxetine and (HC Depression or HC Major Depression)“.

#### **4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien**

Zur Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien sowie weiteren Informationen zu bereits in der Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden folgende weitere Schritte unternommen:

- Schriftliche Anfrage an Hersteller von in Deutschland zugelassenen SNRI: die Firmen Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg (Duloxetin) und Wyeth Pharma GmbH, Münster (Venlafaxin)

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate war es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, wurden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung für eine vollständige und geregelte Informationsübermittlung gebeten [57]

- Schriftliche Anfragen an Sponsoren relevanter Studien, die in Studienregistern identifiziert wurden (s. u.): GlaxoSmithKline GmbH, München (Studien zu Venlafaxin vs. Bupropion), Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg (Studie zu Venlafaxin vs. Fluoxetin) und Pfizer Pharma GmbH, Karlsruhe (Studie zu Venlafaxin vs. Sertralin)

Um den Ablauf der Datenübermittlung und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen zu gewährleisten, wurde auch für diesen Schritt der Informationsbeschaffung der Abschluss der oben beschriebenen Vereinbarung mit den Unternehmen angestrebt.

- Suche nach Studienberichten in via Internet öffentlich zugänglichen Studienergebnisdatenbanken der Hersteller von Duloxetin und Venlafaxin sowie in allgemeinen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken:

- <http://www.lillytrials.com>
- <http://www.wyeth.com>
- Studienregister ClinicalStudyResults des US-amerikanischen Verbandes der pharmazeutischen Industrie (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA: <http://www.clinicalstudyresults.org>)

- Studienregister ClinicalTrials des US-amerikanischen National Institutes of Health: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Studienregister der IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations): <http://clinicaltrials.ifpma.org>
- Suche auf den Internetseiten <http://www.emea.eu.int> und <http://www.fda.gov> nach öffentlich zugänglichen Dokumenten der europäischen (EMA) und US-amerikanischen (FDA) Zulassungsbehörde

#### **4.2.3 Identifizierung relevanter Studien**

##### **Titel- und Abstract-Screening der Ergebnisse der Recherche in bibliografischen Datenbanken**

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant bezeichnet oder ebenfalls anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

##### **Überprüfung potenziell relevanter Volltexte**

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum von 2 Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

- Studien, die von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden
- Studien, die zunächst nur von einem der beiden Reviewer, aber nach anschließender Diskussion von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden

##### **Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen**

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der aus den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen wurden von 2 Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

#### **4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien**

Die in der Literaturrecherche identifizierten Studien wurden ggf. durch weitere relevante Studien aus den in 4.2.2 beschriebenen Dokumenten ergänzt. In den nach 4.2.2 gefundenen

Dokumenten wurde außerdem nach ergänzender Information zu bereits in der Literaturrecherche identifizierten Studien gesucht.

Für nicht industriegesponserte Studien war vorgesehen, ggf. die Autoren der Publikationen der Studien zu kontaktieren.

#### **4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht**

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgte eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen konnten. Relevante Informationen aus dieser Anhörung konnten in die Nutzenbewertung einfließen (siehe 5.1.6).

### **4.3 Informationsbewertung**

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.

Die Bewertung erfolgte in 3 Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen (z. B. Publikation und Angaben in Zulassungsdokumenten)
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

#### **Datenextraktion**

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen vorgenommen bzw. anhand einer standardisierten Extraktion in Tabellenvorlagen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion durch und ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Angaben zu folgenden Aspekten der Studienqualität wurden systematisch extrahiert:

- Randomisierungsprozess und Verdeckung der Gruppenzuweisung (allocation concealment)
- Verblindung
- Fallzahlplanung

- Definition und Umsetzung der Intention-to-Treat(ITT)-Analyse
- Beschreibung der Studienabbrecher

### **Überprüfung der Datenkonsistenz**

An die Datenextraktion schloss sich ggf. ein Abgleich mit Informationen, die durch die in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.4 beschriebene weiterführende Suche zu publizierten Studien gewonnen wurden, an. Sofern sich hieraus (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb der Publikation selbst) Diskrepanzen ergaben, die auf die Ergebnisse bzw. die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil dargestellt.

### **Bewertung der Studien- und Publikationsqualität**

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität global, mittels eines 4 Ausprägungen umfassenden Merkmals („biometrische Qualität“), durchgeführt. Mögliche Ausprägungen waren:

- keine Mängel
- leichte Mängel
- grobe Mängel
- unklar

Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: „leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen wird. Bei „grobe Mängel“ ist die Gesamtaussage der Studie infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

Da die Bewertung der Studienqualität unmittelbar durch die Qualität und Konsistenz der zur Verfügung stehenden Informationen beeinflusst wird, ist die Angabe „grobe Mängel“ nicht zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selber, sondern ggf. auch durch die Qualität der Publikation bedingt.

Im Verlauf des Projekts wurden Abweichungen von Patientenzahlen in der Auswertung verschiedener Einzelsymptome, Lebensqualitätsdaten etc. offensichtlich. Die Anzahl von Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, wich hierbei zum Teil deutlich von den randomisierten Patienten ab, weshalb eine Anpassung in den Bewertungsmethoden notwendig wurde. Folgendes Vorgehen wurde hierbei verfolgt:



Bei einer prozentualen Abweichung von über 30 % (Patienten in Auswertung gegenüber der Randomisierungspopulation) oder keiner Angabe zur Auswertungspopulation wurde von einer grob mangelhaften Studienqualität der jeweiligen Studie für den jeweiligen Zielparameter ausgegangen. Somit musste der Effekt auf den Zielparameter überprüft werden. Bei einem auf einer Einzelstudie basierenden Ergebnis war die Schlussfolgerung damit eventuell herunterzustufen. Bei Einzelstudien in Meta-Analysen musste der Gesamteffekt ohne diese Studien betrachtet und eventuell heruntergestuft werden (Herunterstufen z. B. von einem Beleg auf einen Hinweis). Die Festlegung der Grenze auf 30 % kann hierbei als vergleichsweise liberal angesehen werden, da in der Literatur zum Teil bereits Ausfallraten größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet werden [58].

Im Fall einer Veränderung der Schlussfolgerung durch dieses Vorgehen wurde dies in den jeweiligen Ergebniskapiteln vermerkt.

#### **4.4 Informationssynthese und -analyse**

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

Für Studien mit verschiedenen Wirkstoffen einer Wirkstoffklasse als Vergleichsintervention (z. B. SSRI) war eine Zusammenfassung auf Ebene der Wirkstoffklasse vorgesehen. Bei Hinweisen auf eine durch die verschiedenen Wirkstoffe einer Klasse bedingte Heterogenität (siehe Abschnitt 4.4.3) erfolgte dann gegebenenfalls eine separate Analyse nach den einzelnen Wirkstoffen. Diese Betrachtung erfolgte auf Zielgrößenebene. Schlussfolgerungen wurden bei Abwesenheit von Hinweisen auf Heterogenität auch in Bezug auf die Wirkstoffklasse gezogen.

Bezüglich der zur Informationsanalyse verwendeten Daten wurde für Duloxetin und den Direktvergleich, wenn möglich, auf die primäre Auswertungsstrategie zurückgegriffen. Die 2 möglichen Auswertungsstrategien waren hierbei die sogenannte MMRM-Auswertung (likelihood-based mixed effects model repeated measures) und die LOCF-Auswertung (last-observation-carried-forward). Die MMRM-Auswertung soll eine Verzerrung aufgrund fehlender Daten bei frühzeitigem Abbruch der Studie stärker vermindern als die LOCF-Auswertung, wenn der Studienabbruch in den jeweiligen Behandlungsgruppen nicht zufällig erfolgt [59]. In einer Studie [60] wird darauf verwiesen, dass Experten in einem Konsensusprozess gemischte Modelle (z. B. MMRM) als Auswertungsstrategie empfehlen [61], da die Fortschreibung des letzten beobachteten Skalen-Wertes bei frühem Ausscheiden einiger Teilnehmer aus den Studien im Rahmen der LOCF-Auswertung zu einer Verfälschung führe, wenn die Abbruchraten zwischen den Studienarmen unterschiedlich seien. Die LOCF-Auswertungsmethode wurde zur Zeit der Studiendurchführung allerdings von den Zulassungsbehörden wie der FDA und der EMEA als Auswertungsstandard betrachtet.

Die jeweilige Darstellung von Skalen etc. konzentrierte sich auf die Gesamtscores bezogen auf die gesamte Studienpopulation bzw. die jeweils ausgewerteten Patienten. Subskalen oder Subgruppenanalysen von Skalen fanden nur in Ausnahmefällen, meist bei fehlenden Gesamtwerten, Berücksichtigung. Somit wurden nicht alle vorhandenen Daten zu den jeweiligen Skalen extrahiert, sondern eine präferierte Datenauswahl vordefiniert. Dies hatte zum einen den Grund der besseren Vergleichbarkeit, zum anderen sind viele Subskalen und Einzelitems nicht ausreichend oder vergleichbar zur Gesamtskala validiert und daher nicht als ergebnissicherer Parameter zu nutzen.

Bei der Beurteilung patientenrelevanter Endpunkte mithilfe von (komplexen) Skalen stellt sich die Frage nach der Relevanz einer beobachteten Änderung von Skalenwerten. Hierbei ist das Konzept der Relevanz im Sinne einer Spürbarkeit des Effekts für den Patienten oder behandelnden Arzt zu verstehen.

Bei einem Vergleich von Interventionen muss bei der abschließenden Interpretation der Ergebnisse bezüglich stetiger Skalen im Fall eines statistisch signifikanten Gruppenunterschieds die Frage der Relevanz dieses Gruppenunterschieds beurteilt werden.

Abzugrenzen von der Notwendigkeit der Beurteilung der Relevanz von Gruppenunterschieden für stetige Skalenwerte sind ebenfalls auf Skalenwerten beruhende Responderauswertungen, die durch die jeweilige Definition (wie z. B. Response oder Remission) eine Schwelle der Relevanz beinhalten.

Für die Einschätzung der Relevanz eines Gruppenunterschieds bezüglich stetiger Skalen sollten aus der Literatur bekannte „Minimal Important Differences“ (MID) für den Gruppenunterschied berücksichtigt werden. Da für keine der eingesetzten Skalen eine verwendbare MID für den Gruppenunterschied vorlag, wurde eine Berechnung von Cohen's d durchgeführt. Für Cohen's d wurde eine Relevanzgrenze von 0,2 angenommen, da nach einer Interpretation von Cohen's d eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen als kleiner Effekt angesehen wird [62]. Bei der Interpretation der Effektstärken wurde das Konfidenzintervall zu dieser Relevanzgrenze in Relation gesetzt. Lag das Konfidenzintervall vollständig oberhalb der Relevanzgrenze wurde von einer relevanten Effektgröße ausgegangen und ein Nutzenbeleg oder -hinweis attestiert. Lag das Konfidenzintervall teilweise oder komplett unterhalb dieser Grenze, so konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit ausreichender Sicherheit eingeschätzt werden. Es blieb somit unklar, ob die Effektstärke eine so relevante Größenordnung erreichte, dass von einem Nutzen gesprochen werden konnte. In diesen Fällen blieb der Nutzen unklar und ein Nutzen war nicht belegt.

#### **4.4.1 Charakterisierung der Studien**

Im Bericht wurden die Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben. Darüber hinaus wurden die geprüften Intervention(en)

und die Vergleichsbehandlung(en) dargestellt. Die Studienpopulationen wurden durch demografische Daten (z.B. Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der depressiven Erkrankung (z. B. Krankheitsschwere, gemessen anhand von Depressionsskalen) und durch die Zahl der Studienabbrecher beschrieben.

#### **4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Zielgrößen und in den Studien vorliegenden Operationalisierungen geordnet gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Eine relevante Zielgröße musste hierbei mit entsprechend validen Messinstrumenten (Skalen) erfasst worden sein (zur Konkretisierung dieses Kriteriums siehe 4.1.3).

Nach dieser Auswahl wurden folgende Zielgrößen berücksichtigt:

Tabelle 9: Operationalisierung von Zielgrößen

Zielgrößen der Nutzenbewertung	Operationalisierung der Zielgrößen <sup>a</sup>
Remission	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Remission gemessen anhand der Zielgrößen HAMD-17, andere HAMD-Versionen oder MADRS oder (bei fehlenden Daten der o. g. Skalen) anhand CGI; nur Akutstudien</li> </ul>
Änderung der depressiven Symptomatik	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Response gemessen anhand der Zielgrößen HAMD-17, andere HAMD-Versionen, MADRS oder anhand CGI (bei fehlenden Daten der o. g. Skalen); nur Akutstudien</li> <li>▪ mittlere Veränderung der Symptomatik zwischen Studienbeginn und -ende anhand der Zielgrößen HAMD-17, andere HAMD-Versionen oder MADRS; nur Akutstudien</li> </ul>
Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen <sup>b</sup>	<p><i>Ergebnisse von Skalen zur Messung von Angst</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HAMA-Score</li> <li>▪ HADS-Score (nur Angst-Subskala)</li> <li>▪ BSA-Score</li> <li>▪ Covi-Skala-Score</li> </ul> <p><i>Ergebnisse von Skalen zur Messung von Schmerz</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schmerz-VAS-Score</li> <li>▪ BPI-Score</li> </ul> <p><i>Ergebnisse von Skalen zur Messung von Energie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MEI-Score</li> </ul> <p><i>Ergebnisse von Skalen zur Messung von Kognition</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CFQ-Score</li> <li>▪ d2-Test-Score</li> <li>▪ MMSE-Score</li> </ul> <p><i>Ergebnisse von Skalen zur Messung von Schlaf</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Clinical Interview-Sleep Section-Score</li> <li>▪ PSQI-Score</li> </ul> <p><i>Ergebnisse von Skalen zur Messung somatischer Symptome</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SQSS-Score</li> <li>▪ SSI-Score</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Operationalisierung von Zielgrößen

Zielgrößen der Nutzenbewertung	Operationalisierung der Zielgrößen <sup>a</sup>
Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rückfall- und Wiedererkrankungsrate gemessen anhand der Zielgrößen HAMD-17, andere HAMD-Versionen, MADRS oder (bei fehlenden Daten der o. g. Skalen) CGI; nur Rückfallpräventionsstudien und Studien zur Rezidivprophylaxe</li> <li>▪ Verschlechterung der Symptomatik zwischen Studienbeginn und -ende anhand der Zielgrößen HAMD-17, andere HAMD-Versionen oder MADRS; nur Rückfallpräventionsstudien und Studien zur Rezidivprophylaxe</li> </ul>
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalitätsrate</li> </ul>
Suizidalität, Suizide, versuchte Suizide	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anzahl der SUEs zu Suiziden und Suizidversuchen</li> </ul>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<p><i>Ergebnisse von Skalen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SF-36-Score</li> <li>▪ EQ-5D-Score</li> <li>▪ QLDS-Score</li> <li>▪ Q-LES-Q-Score</li> <li>▪ GLF-Score</li> </ul>
Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit	<p><i>Ergebnisse von Skalen zu sozialem Funktionsniveau</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EWPS-Score</li> <li>▪ SAS-Score</li> <li>▪ SDS-Score</li> <li>▪ WPAI-Score</li> </ul>
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtrate unerwünschter Ereignisse<sup>c</sup></li> <li>▪ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse<sup>c</sup></li> <li>▪ Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse<sup>c</sup></li> <li>▪ Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck (erhoben anhand jeweils in den Studien vordefinierter Kriterien)</li> </ul> <p><i>Ergebnisse von Skalen zur Messung von sexueller Dysfunktion</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ASEX-Score</li> <li>▪ CSFQ-Score</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Operationalisierung von Zielgrößen

Zielgrößen der Nutzenbewertung	Operationalisierung der Zielgrößen <sup>a</sup>
Tödliche und nichttödliche Komplikationen von gegebenenfalls die Depression begleitenden Erkrankungen (z. B. vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eine Operationalisierung dieser Zielgröße war aufgrund der limitierten Datenlage nicht möglich.</li> </ul>
<p>a: In der Regel Berücksichtigung desjenigen Wertes zum Zeitpunkt, der in der jeweiligen Studie als Endpunkt definiert war.</p> <p>b: Diese Zielgröße bezieht sich auf folgenden Abschnitt im Berichtsplan: „Bezüglich der Änderung der depressiven Symptomatik 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 oder DSM-IV-TR als im Rahmen der Depression auftretende Symptome beschrieben werden.“</p> <p>c: Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden die in den Studien vorhandenen Definitionen verwendet.</p> <p>ASEX: Arizona Sexual Experience Questionnaire, BMI: Body-Mass-Index, BPI: Brief Pain Inventory, BSA: Brief Scale for Anxiety, CFQ: Cognitive Failures Questionnaire, CGI: Clinical Global Impression, Covi: Covi-Skala, CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire, d2-Test: d2 Aufmerksamkeit / Konzentration, DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, EQ-5D: Euroqol EQ-5D, EWPS: Endicott Work Productivity Scale, GLF: General Life Functioning Scale, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, HAMA: Hamilton Anxiety Scale, HAMD: Hamilton Depression Rating Scale, ICD: International Classification of Diseases, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MEI: Motivation and Energy Inventory, MMSE: Mini Mental State Examination, o. g.: oben genannt, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, SAS: Social Adjustment Scale, SDS: Sheehan Disability Scale, SF-36: Short-Form-36, SQ-SS: Symptom Questionnaire Somatic Subscale, SSI: Somatic Symptom Inventory, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, VAS: Visuelle Analog Skala, WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</p>	

Anhang E gibt einen Überblick über alle in den eingeschlossenen Studien verwendeten Skalen, die für diesen Bericht berücksichtigt wurden.

#### 4.4.3 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch sinnvoll erscheinen ließ, erfolgte eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse gemäß den Methoden des Instituts. Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den Publikationen beschrieben waren, verwendet. Für die primäre Analyse wurde ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet. Mit abnehmender Heterogenität der Einzelstudienresultate konvergiert das Modell mit zufälligen Effekten gegen ein Modell mit festen Effekten. Bei völliger Homogenität der Einzelstudien ( $I^2 = 0$ ) liefern die Modelle identische Ergebnisse.

Zur weiteren Untersuchung von Heterogenität wurde ggf. eine Meta-Regressionsanalyse unter Modellierung zufälliger Effekte durchgeführt. Aufgrund ihrer Anfälligkeit für nicht

kontrollierbare Verzerrungen können ihre Ergebnisse nur hypothesengenerierend interpretiert werden und allein keine Nutzenbewertung rechtfertigen.

Als Effektmaß bei binären Zielgrößen wurde primär das Odds Ratio, bei stetigen Zielgrößen je nach Datenlage die gewichtete oder die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges'  $g$ ) verwendet.

Wurde für binäre Variablen in keiner der beiden Behandlungsgruppen ein Ereignis beobachtet, so wurde die Studie im Rahmen der Meta-Analyse mit Odds Ratio als Effektmaß nicht ausgewertet. Wenn in den betrachteten Studien keine Ereignisse beobachtet worden waren, wurden ggf. Meta-Analysen mit der Risikodifferenz als Effektschätzer durchgeführt. Trat in nur einer der Behandlungsgruppen das Ereignis bei keinem Patienten ein, so wurde in der zugrunde liegenden Vierfeldertafel zu jeder Zellenhäufigkeit ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert.

In die primäre Meta-Analyse gingen die Schätzungen basierend auf dem in der jeweiligen Studie als primäre Analyse definierten Verfahren (MMRM oder LOCF) ein.

Waren für einen bestimmten Parameter adjustierte Werte angegeben, so wurden diese präferiert extrahiert und auch als Basis der Meta-Analyse verwendet. Zum Teil wurde jedoch auch auf Rohwerte zurückgegriffen, wenn entweder keine adjustierten Werte verfügbar waren oder kein Streuungsmaß angegeben war. Adjustierte Werte wurden in den jeweiligen Tabellen mit Fußnoten versehen. Des Weiteren wurden die in den Tabellen des Berichts dargestellten Daten zum Teil umgerechnet, um die Daten in Meta-Analysen zusammenfassen zu können (z. B. Berechnung eines Standardfehlers anhand eines vorliegenden Konfidenzintervalls). Dieser Sachverhalt erklärt Datenabweichungen zwischen Tabellen und Meta-Analysen.

Bezogen auf die durchgeführten Meta-Analysen wurde in der Regel bei zu großer Heterogenität der Studien ( $I^2 > 50\%$ ) kein gepoolter Schätzer dargestellt. Beinhaltete eine Studie im Pool mehr als einen Dosisarm zu einer Substanz, so wurden die Dosisarme geeignet zusammengefasst. Bei dichotomen Outcomes wurden die Ereignisse in allen Dosisarmen zusammengezählt und auf die Gesamtzahl der Patienten in den Dosisarmen bezogen. Bei stetigen Zielgrößen wurden ein Mittelwert und zugehörige Streuung für die Gesamtheit der Patienten in den zusammengefassten Dosisarmen berechnet.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software von SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA in der Version 9.1.3 durchgeführt. Die Meta-Regressionen wurden mit dem Paket „metareg“ der Software Stata<sup>®</sup> von StataCorp, College Station, Texas, USA in der Version 9.0 durchgeführt.

#### **4.4.4 Sensitivitätsanalysen**

Sensitivitätsanalysen waren laut Berichtsplan – soweit sinnvoll und durchführbar – vorgesehen für:

- die biometrische Qualitätsbewertung
- unterschiedliche Operationalisierungen der Zielgrößen
- ggf. für andere, möglicherweise eine beobachtete Heterogenität erzeugende Faktoren oder für möglicherweise die Effektschätzung beeinflussende Faktoren

#### **4.4.5 Subgruppenanalysen**

Subgruppenanalysen waren laut Berichtsplan – 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

Des Weiteren wurde bei keiner der durchgeführten Meta-Analysen eine bedeutsame Heterogenität beobachtet, für die möglicherweise ein weiteres Subgruppenmerkmal mitverantwortlich war, sodass zusätzliche Subgruppenanalysen für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale nicht sinnvoll erschienen.

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

Zur Bewertung des Nutzens hinsichtlich einzelner Subgruppen wurden folgende Arten von Studien herangezogen: Studien, die ausschließlich eine bestimmte Gruppe von Patienten betrachteten, indem die Ausprägung des jeweiligen Merkmals als Ein- bzw. Ausschlusskriterium für die Studienpopulation zugrunde gelegt wurde bzw. die Intervention in der Studie darstellte (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 worden war (z. B. Vergleich unterschiedlich schwer erkrankter Patienten) bzw. ein post hoc definierter Vergleich ohne relevantes Verzerrungspotenzial durchgeführt werden konnte (z. B. nach Geschlecht).

Bei der Analyse der Effekte auf Einzelsymptome wurden darüber hinaus auch 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 beobachtet wurde.

Bei der Durchführung der Subgruppenanalysen wurde zunächst im Rahmen einer Meta-Regression unter Modellierung zufälliger Effekte ein Test auf Interaktion zwischen Kovariable und Effektstärke durchgeführt, um zu überprüfen, ob die Effekte in den Subgruppen unterschiedlich ausgeprägt sind. Als Signifikanzniveau wurde dabei  $\alpha = 0,2$  festgelegt. Bei einem statistisch signifikanten Interaktionstest wurden getrennte Meta-Analysen für die betrachteten Subgruppen durchgeführt.

## 4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik. Diese Änderungen betrafen im Wesentlichen folgende Punkte:

### 4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

- Bei der Operationalisierung der Auswertung zu Subgruppen wurde bei der Auswahl der relevanten Studien für eine Subgruppe ein zum Teil vom Berichtsplan abweichendes Vorgehen gewählt: Für die Subgruppen „Vorliegen psychiatrischer und / oder somatischer Komorbidität“ und „spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik“ wurden nur solche Studien einer etwaigen Analyse zugeführt, welche explizit Patienten mit relevanten Merkmalen einschlossen (z. B. expliziter Einschluss von Patienten mit einer Begleiterkrankung). Nicht betrachtet wurden etwaige Subgruppenanalysen innerhalb der einzelnen Studien ohne spezielles Einschlusskriterium hierzu. Die jeweils gewählten Kriterien zur Datenauswahl wurden im zugehörigen Subgruppenkapitel dargestellt (siehe 5.2.3).
- Die Anfrage von zusätzlichen Daten wurde nicht nur auf die Hersteller von Duloxetin und Venlafaxin beschränkt (Lilly und Wyeth). Wie unter 5.1.4 beschrieben, erfolgten ebenfalls Anfragen bei Herstellern von Komparatoren für Studien, welche über Registerberichte identifiziert wurden (Anfragen bei Pfizer, GSK und Lilly).
- Da im Rahmen der Erstellung der Meta-Analysen viele Studien zur Verfügung standen, wurde nicht nur in Wirkstoffklassen zusammengefasst, sondern in den meisten Fällen auch ein Vergleich auf Einzelsubstanzebene durchgeführt.
- Die Zielgrößen Remission und Änderung der depressiven Symptomatik wurden anhand von HAMD oder MADRS operationalisiert. Lagen für diese Skalen keine Daten vor, konnte der CGI verwendet werden. Auf die Verwendung des CGI musste nicht zurückgegriffen werden. Bei einzelnen Studien enthielt das Remissions- oder Responsekriterium neben den Depressionsskalen zusätzlich auch den CGI. Diese Daten wurden extrahiert und ausgewertet.

### 4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

- Die Schlussfolgerungen zur Relevanz von Effekten wurden angepasst (siehe Abschnitt 4.4): In Fällen unsicherer Relevanz wurde der Nutzen als „nicht belegt“ eingeschätzt. Dies wurde in allen Schlussfolgerungen des Berichts konsistent angepasst.
- Die Analysen zu Subgruppen wurden um Auswertungen von sicherheitsrelevanten Endpunkten (Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse) ergänzt.

## **5 Ergebnisse**

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Informationsbeschaffung, also der Suche nach publizierten und nicht publizierten Studien, sowie zusätzliche Informationen aus verschiedenen Quellen zu solchen Studien dargestellt. Daran schließt sich die aggregierte Darstellung der relevanten Studien einschließlich Meta-Analysen an. Es folgen Angaben dazu, ob und inwieweit vorab geplante Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen durchgeführt wurden und was ihr jeweiliges Ergebnis ist.

### **5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

#### **5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche**

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß Ein- / Ausschlusskriterien.

Nach Ausschluss von Duplikaten ergab die Erstrecherche vom 01. / 02.01.2006 740 Treffer, von denen 604 nach Sichtung von Titel und Abstracts im Konsens von beiden Reviewern als nicht relevant ausgeschlossen wurden. Eine Nachrecherche am 09. / 10.01.2008 ergab nach Dublettenentfernung 592 Treffer, von denen 520 ebenfalls im Konsens als nicht relevant ausgeschlossen wurden.

Insgesamt wurden 208 Volltexte gesichtet. Aus den überprüften Arbeiten wurden 62 Publikationen von 55 Studien als relevant eingeschlossen. Hierbei wurde eine Studie erst mit dem Abschlussbericht in den Studienpool aufgenommen, da der hier verwendete Komparator Agomelatin zu diesem Zeitpunkt in Europa neu zugelassen wurde. Die Zitate der 146 im Volltext gesichteten, nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes im Anhang B.

Außerdem wurden 54 systematische Übersichten und HTA-Berichte überprüft, deren Literaturverzeichnissen keine Hinweise auf relevante Studienpublikationen, welche noch nicht durch die elektronischen Recherchen aufgefunden wurden, entnommen werden konnten (siehe Anhang C). Zu Hinweisen auf unveröffentlichte Studien, die diesen Dokumenten entnommen wurden, siehe 5.1.4.

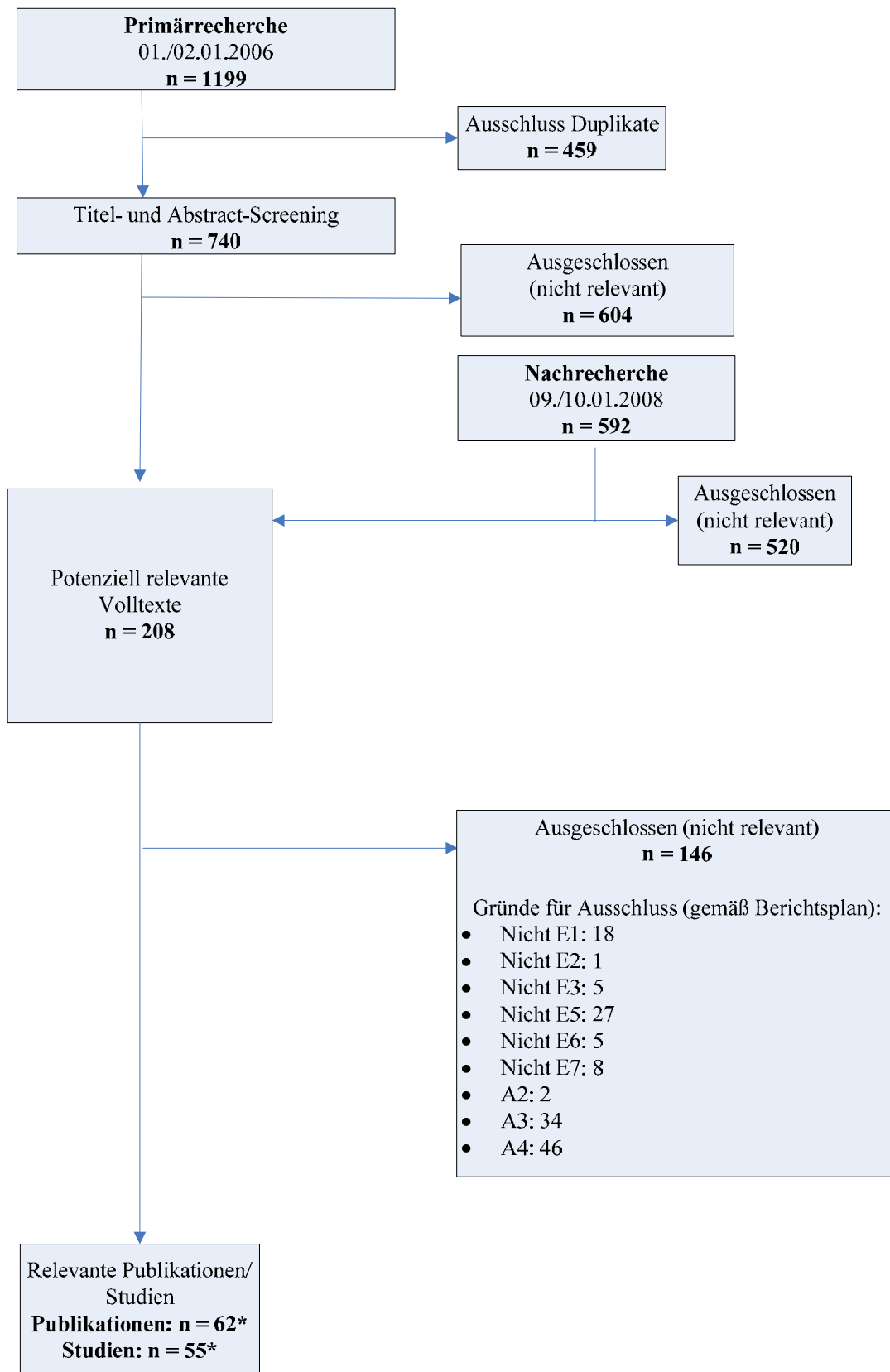


Abbildung 2: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening

\* Zusätzlich wurde eine Publikation zu einer Studie durch Handsuche identifiziert (siehe Text).

Wie bereits unter 4.2.1 erwähnt, wurde zusätzlich im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche eine Handsuche durchgeführt mit dem Ziel, relevante Studien mit der während der Abschlussberichtserstellung in Europa neu zugelassenen Substanz Agomelatin zu identifizieren. Neben der bereits über die Sichtung der Erst- und Nachrechercheergebnisse identifizierten Studie, welche auch in Abbildung 2 berücksichtigt ist, wurde so eine weitere Studie mit Agomelatin als Vergleichssubstanz gefunden. Damit lagen aus der bibliografischen Literaturrecherche insgesamt 63 Publikationen zu 56 Studien vor.

Wie ebenfalls unter 4.2.1 beschrieben, wurde im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche die Datenbank PsiTri durchsucht. Die Ergebnisse dieser Recherche werden hier separat dargestellt und fließen nicht in Abbildung 2 ein:

Die Suche unter <http://psitri.stakes.fi/EN/psitri.htm> ergab 99 Studien für Venlafaxin und 11 Studien für Duloxetin. 13 Studien zu Venlafaxin und 2 Studien zu Duloxetin wurden hierbei nicht auch durch die übrige bibliografische Literaturrecherche identifiziert. Zusammenfassend wurde keine dieser verbleibenden Studien als relevant eingestuft. Anbei eine Zusammenfassung der Ausschlussgründe:

Nicht E1: 1

Nicht E2: 1

Nicht E3: 2

Nicht E5: 2

A4: 9

### 5.1.2 Studienregister

Über die Literaturrecherche in bibliografischen Datenbanken hinaus wurde in über das Internet verfügbaren allgemeinen Studienregistern sowie in Studienregistern der Hersteller von Duloxetin und Venlafaxin nach veröffentlichten und unveröffentlichten Studien gesucht.

Unter <http://www.lillytrials.com> lagen Registerberichte zu folgenden veröffentlichten bzw. unveröffentlichten relevanten Studien vor (letzter Zugriff am 20.06.2008):

Bezeichnung	Protokollnummer	Publikation	Registerbericht auf <a href="http://www.lillytrials.com">www.lillytrials.com</a>
HMAQ-A	3327a	Goldstein 2002	Ja
HMAQ-B	3327b	keine Vollpublikation <sup>1</sup>	Ja
HMAT-A	4091a	keine Vollpublikation <sup>1</sup>	Ja

Bezeichnung	Protokollnummer	Publikation	Registerbericht auf www.lillytrials.com
HMAT-B	4091b	Goldstein 2004	Ja
HMAY-A	4298a	Detke 2004	Ja
HMAY-B	4298b	Perahia 2006b	Ja
HMBC	4445	Perahia 2006a	Ja
HMBH-A	4689a	Detke 2002b	Ja
HMBH-B	4689b	Detke 2002a	Ja
HMBU	6090	keine Vollpublikation <sup>2</sup>	Ja
HMBV	6091	Raskin 2007 Wise 2007	Ja
HMCB	6353	Brannan 2005	Ja
HMCQ	7999	keine Vollpublikation <sup>2</sup>	Ja
HMCR	7978	Nierenberg 2007 Pigott 2007 Clayton 2007	Ja
HMCV	6937	Lee 2007	Ja
HMDH	8605	Brecht 2007	Ja
<p>1: Einzelne Daten zu diesen Studien wurden z. B. publiziert bei Greist J, McNamara RK, Mallinckrodt CH, Rayamajhi JN, Raskin J. Incidence and duration of antidepressant-induced nausea: duloxetine compared with paroxetine and fluoxetine. Clin Ther 2004; 26(9): 1446-1455.</p> <p>2: Einzelne Daten zu diesen Studien wurden z. B. publiziert bei Perahia DGS, Pritchett YL, Kajdasz DK, Bauer M, Jain R, Russell JM et al. A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. J Psychiatr Res 2008; 42(1): 22-34.</p>			

Damit standen für alle Studien zusätzliche Informationen aus Registerberichten zur Verfügung. Bezüglich der Anfragen beim Hersteller zu den zum Zeitpunkt der Herstelleranfrage unveröffentlichten Studien siehe 5.1.4.

Unter <http://www.wyeth.com/ClinicalTrialResults> wurde eine relevante Studie identifiziert (letzter Zugriff am 21.05.2007; weiterer Zugriffsversuch am 01.07.2008 – Register nicht verfügbar):

Bezeichnung	Publikation	Registerbericht auf <a href="http://www.wyeth.com/ClinicalTrialResults">www.wyeth.com / ClinicalTrialResults</a>
0600B-100372	Allard 2004	Nein

Bezüglich der Anfragen beim Hersteller zu den zum Zeitpunkt der Herstelleranfrage unveröffentlichten Studien siehe 5.1.4.

Unter <http://www.clinicalstudyresults.org> ergaben sich sowohl für Duloxetin als auch für Venlafaxin keine Hinweise auf bisher nicht identifizierte relevante Studien (letzter Zugriff am 04.05.2007).

Unter <http://www.clinicaltrials.gov> waren zu Duloxetin folgende bereits abgeschlossene (d. h. als „completed“ gekennzeichnete) Studien registriert, die den Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprachen und denen keine Vollpublikation zugeordnet werden konnte (letzter Zugriff am 16.04.2007):

Bezeichnung	Publikation	Sponsor	Registerbericht auf <a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
HMBU	keine Vollpublikation <sup>1</sup>	Lilly	Nein
HMCQ	keine Vollpublikation <sup>1</sup>	Lilly	Nein

1: Einzelne Daten zu diesen Studien wurden z. B. publiziert bei Perahia DGS, Pritchett YL, Kajdasz DK, Bauer M, Jain R, Russell JM et al. A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. J Psychiatr Res 2008; 42(1): 22-34.

Die Recherche lieferte keine Hinweise auf weitere relevante Studien zu Venlafaxin. Das weitere Vorgehen bezüglich der im Studienergebnisregister identifizierten Studien wird in Abschnitt 5.1.4 beschrieben.

Unter <http://clinicaltrials.ifpma.org> ergaben sich für Duloxetin keine Hinweise auf bisher nicht identifizierte relevante Studien. Für Venlafaxin wurden 2 potenziell relevante Studien identifiziert, die keinen Publikationen zugeordnet werden konnten (Zugriff am 14.01.2008 – Venlafaxin und 18.01.2008 – Duloxetin):

Bezeichnung	Publikation	Sponsor	Registerbericht auf <a href="http://clinicaltrials.ifpma.org">http://clinicaltrials.ifpma.org</a>
AK130939	keine Vollpublikation	GSK	Ja
WXL101497	keine Vollpublikation	GSK	Ja

Des Weiteren wurden 2 Registerberichte zu bereits bekannten relevanten und veröffentlichten Venlafaxin-Studien detektiert:

Bezeichnung	Publikation	Sponsor	Registerbericht auf <a href="http://clinicaltrials.ifpma.org">http://clinicaltrials.ifpma.org</a>
HGIE	Corya 2006	Lilly	Ja
A0501066	Sir 2005	Pfizer	Ja

Bezüglich der Anfragen beim Hersteller zu diesen Studien siehe 5.1.4.

### 5.1.3 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

#### Duloxetine

Unter <http://www.emea.eu.int> fanden sich folgende für den Bericht weitere Informationen liefernde Dokumente (Zugriff am 03.07.2006):

- Scientific Discussion zu Duloxetine vom 21.10.2005; Hinweis auf 7 Studien (HMAT-A, HMAT-B, HMAY-A, HMAY-B, HMBH-A, HMBH-B, HMBC), die den Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprachen, jedoch alle über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

Unter <http://www.fda.gov> fanden sich folgende für den Bericht weitere Informationen liefernde Dokumente (Zugriff am 04.07.2006):

- Zum Zulassungsantrag FDA Application No. 021427: 3 Medical Reviews (Veröffentlichungsdatum 29.09.2004)
- Zum Zulassungsantrag FDA Application No. 021427: Statistical Review (Veröffentlichungsdatum 29.09.2004)

Unter diesen Dokumenten fanden sich keine zusätzlichen Studien, die den Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprachen und nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.



## **Venlafaxin**

Unter <http://www.emea.eu.int> (Zugriff 04.07.2006) und <http://www.fda.gov> (Zugriff 04.07.2006) konnten keine öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen zu Venlafaxin identifiziert werden.

### **5.1.4 Anfrage an Hersteller**

Im Verlauf des Projekts wurden die Hersteller der in Deutschland zugelassenen SNRI angeschrieben und um Informationen zu Studien mit ihren Präparaten gebeten. Für die Übermittlung von Informationen durch die Hersteller ist ein 2-stufiger Prozess vorgesehen. In einer 1. Stufe stellt das Unternehmen eine vollständige Übersicht der Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung relevanten Studien. In einer 2. Stufe fragt das IQWiG dann dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den relevanten Studien an (in der Regel den vollständigen Studienbericht).

Basis für die Verwendung von Informationen der Hersteller in der Nutzenbewertung ist der Abschluss einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen. Der Abschluss dieser Vereinbarung ist die Voraussetzung für die Verwendung von bislang unveröffentlichten Daten in der Nutzenbewertung, weil diese Vereinbarung die Veröffentlichung der Daten, die in die Nutzenbewertung einfließen, im Bericht des IQWiG ermöglicht. Diese Veröffentlichung ist notwendig, um die Transparenz der Bewertung des IQWiG zu gewährleisten.

Zunächst wurden die Firmen Lilly (Duloxetin) und Wyeth (Venlafaxin) um den Abschluss der vertraglichen Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen gebeten. Im Anschluss wurden bei den Firmen vollständige Übersichten von Studien zu Duloxetin bzw. Venlafaxin mit Patienten mit Depression angefragt.

Im Verlauf des Projekts wurden in Studienregistern weitere relevante Studien, die von den Firmen GlaxoSmithKline (Venlafaxin vs. Bupropion) bzw. Pfizer (Venlafaxin vs. Sertralin) gesponsert wurden, identifiziert. Auch diese Unternehmen wurden um den Abschluss der Vereinbarung zur Übermittlung von Studieninformationen gebeten (weitere Details siehe unten).

### **Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland**

#### **Übermittlung von Informationen zu Duloxetin**

Nach Abschluss einer generellen, nicht auf bestimmte Wirkstoffe beschränkten Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen stellte die Firma Lilly im April 2006 eine Auflistung veröffentlichter und unveröffentlichter Studien zu Duloxetin sowie Clinical Expert Reports und Clinical Overviews der aktuellen Zulassungsdossiers zur

Verfügung. Ein Review der Zulassungsdokumente und der Studienlisten sowie des Lilly Studienregisters identifizierte bereits veröffentlichte Studien, die auch über die bibliografische Literaturrecherche eingeschlossen wurden, aber auch potenziell relevante Studien, die zum Zeitpunkt des Reviews der Unterlagen noch nicht als Vollpublikation vorlagen.

Zu den potenziell relevanten, unveröffentlichten Studien wurden im Mai 2006 Studienberichte bei Lilly angefragt. Die folgende Tabelle listet die angefragten Studien auf und beschreibt die zur Verfügung gestellten Unterlagen.

Lilly: Anfrage unveröffentlicher Studien – Duloxetin

Studiennummer	von Lilly zur Verfügung gestellte Unterlagen	eingeschlossen	Anmerkung in die Nutzenbewertung
HMAQ-B	Studienbericht	Ja	
HMAT-A	Studienbericht	Ja	
HMBU	Studienberichts-Synopse	Ja	
HMBV <sup>a</sup>	Studienbericht	Ja	zwischenzeitlich veröffentlicht als Raskin / Wise 2007
HMBY	Studienberichts-Synopse	Nein	Ausschluss, da keine relevante Vergleichsgruppe
HMCQ	Studienberichts-Synopse	Ja	
HMCR <sup>a</sup>	Studienberichts-Synopse	Ja	Zwischenzeitlich veröffentlicht als Nierenberg / Pigott 2007
HMCV <sup>a</sup>	Studienbericht	Ja	Zwischenzeitlich veröffentlicht als Lee 2007
HMDG	Verkürzter Studienbericht	Nein	Ausschluss, da keine relevante Vergleichsgruppe
HMDH <sup>a</sup>	Studienbericht	Ja	Zwischenzeitlich veröffentlicht als Brecht 2007
HMDI <sup>b</sup>	Studienbericht <sup>b</sup>	Nein	Ausschluss, aufgrund des Zulassungstatus <sup>b</sup>
HMDR	Keine Unterlagen, Studie nach Angaben von Lilly nicht abgeschlossen	Nein	Ausschluss, da nicht abgeschlossen

a: Studien zwischenzeitlich veröffentlicht (siehe 5.1.2)  
 b: Bei Fertigstellung des Vorberichts lagen keine Unterlagen zu dieser Studie vor, da sie nach Angaben von Lilly noch nicht abgeschlossen war. Im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht wurde die Studie als beendet und relevant für den Abschlussbericht benannt. Daraufhin erfolgte im Januar 2009 eine Anfrage zur Übermittlung des Studienberichts, dessen Lieferung auch erfolgte. Da Duloxetin jedoch keine Zulassung für die Therapie in der Rezidivprophylaxe, die in dieser Studie untersucht wurde, hat und die beiden anderen Studienphasen der Studie (Akut- und Erhaltungsphase) nicht verblindet waren, konnte keine Berücksichtigung der Studie, oder einzelner Studienphasen, erfolgen (siehe Abschnitt 5.1.6).

Zusätzlich zu den unveröffentlichten Studien wurden im Mai 2006 für 2 bereits publizierte Studien Unterlagen angefordert. Zu Goldstein 2002 wurde der Studienbericht angefordert, um das hier erstmals eingesetzte MMRM-Auswertungsverfahren nachzuvollziehen. Die Publikation Perahia 2006a ließ grundlegende Fragen zur Auswertung des primären Zielkriteriums offen, sodass hier ebenfalls der Studienbericht angefordert wurde.

Lilly: 1. Anfrage veröffentlichter Studien – Duloxetin

Studienbezeichnung	von Lilly zur Verfügung gestellte Unterlagen	Studiennummer
Goldstein 2002	Studienbericht	HMAQ-A
Perahia 2006a	Studienbericht	HMBC

Im Verlauf des Projekts erfolgte eine weitere Anforderung für Studienunterlagen veröffentlichter Studien, u. a. um detailliertere Daten zu Begleitsymptomen zu erhalten. Zu folgenden Studien wurden weitere Unterlagen angefragt.

Lilly: 2. Anfrage veröffentlichter Studien – Duloxetin

Studienbezeichnung	von Lilly zur Verfügung gestellte Unterlagen	Studiennummer
Brannan 2005	Studienberichts-Synopse	HMCB
Detke 2002b	Studienbericht	HMBH-A
Detke 2002a	Studienbericht	HMBH-B
Detke 2004	Studienbericht	HMAY-A
Goldstein 2004	Studienbericht	HMAT-B
Perahia 2006b	Studienbericht	HMAY-B

### Übermittlung von Informationen zu Venlafaxin / Fluoxetin

Wie unter 5.1.2 beschrieben, wurde in einer IFPMA-Datenbanksuche im Januar 2008 ein Registerbericht zu einer bereits bekannten relevanten und veröffentlichten Studie zum Vergleich Venlafaxin vs. Fluoxetin detektiert, die von Lilly gesponsert wurde. Daraufhin wurden auf Basis der generellen Vereinbarung zur Übermittlung von Studieninformationen der Studienbericht dieser Studie sowie eine Liste aller von Lilly gesponserten Studien mit Venlafaxin bei der Firma Lilly angefragt. Der Studienbericht wurde von Lilly zur Verfügung gestellt (Lilly Studiennummer HGIE). Aus der Studienliste ergaben sich keine weiteren relevanten Studien.

Lilly: Anfrage einer veröffentlichten Studie – Venlafaxin

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>von Lilly zur Verfügung gestellte Unterlagen</b>	<b>Studiennummer</b>
Corya 2006	Studienbericht	HGIE

## **Wyeth Pharma GmbH, Münster, Deutschland**

### **Übermittlung von Informationen zu Venlafaxin**

Auf Anfrage stellte Wyeth im November 2005 eine Auflistung veröffentlichter und unveröffentlichter Studien zur Verfügung. Nach Abschluss der Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen im Februar 2006 wurden im März 2006 Clinical Expert Reports der Dossiers, die den Zulassungsstatus in Deutschland betreffen, von Wyeth übermittelt.

Aus den Zulassungsdossiers sowie aus den Studienlisten gingen potenziell relevante Studien hervor, die zum Zeitpunkt der Anfrage noch nicht als Vollpublikation vorlagen. Darüber hinaus wurden in der Guideline des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) zu Depressionen eine Reihe unveröffentlichter Venlafaxin-Studien aufgeführt. Zusätzliche Studien, denen keine Vollpublikation zugeordnet werden konnte, wurden in der Studienergebnisdatenbank identifiziert (siehe 5.1.2).

Zu den potenziell relevanten, unveröffentlichten Studien wurden im Mai 2006 Studienberichte bei Wyeth angefragt. Wyeth stellte daraufhin detaillierte Zusammenfassungen der Berichte, die in Anlehnung an das CONSORT-Statement erarbeitet wurden, zur Verfügung. Zu diesen Zusammenfassungen ist anzumerken, dass sie nicht in allen Fällen die vollständige Information zum Studiendesign bzw. zu den Studienergebnissen enthielten. Aus diesem Grund konnten einige der unveröffentlichten Studien nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. In anderen Fällen führte das Fehlen von Informationen zu einer Abwertung der Studienqualität.

Die folgende Tabelle listet die identifizierten relevanten unveröffentlichten Studien auf und beschreibt, welche der Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden konnten.

## Wyeth: Anfrage unveröffentlichter Studien

Studiennummer	von Wyeth zur Verfügung gestellte Unterlagen	eingeschlossen in die Nutzenbewertung	Anmerkung
GMA_016_CSR	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600B_100469_GMA_CSR_64337	Studienzusammenfassung*	Ja	Studie zwischenzeitlich veröffentlicht als Keller 2007a,b; Kocsis 2007
0600A1_319 GMR_18761	Studienzusammenfassung*	Nein	Ausschluss, weil Vergleichsgruppe nicht relevant
0600A-321 GMR_18105	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600A_326 GMR_20004	Studienzusammenfassung*	Ja	
600A_332_US-GMR	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600A1_343_US-GMR_25304	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600A1_372-US GMR_32822	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600B1_384_US_EU_CA_CSR_41642	Studienzusammenfassung*	Ja	
600A_303_US_303_EXT_GMR	Studienzusammenfassung*	Ja (nur Akutphase)	
0600A1_300_US-CSR	Studienzusammenfassung*	Nein	Ausschluss, weil E- / A-Kriterien nicht eindeutig berichtet
0600A1_341_US-CSR	Studienzusammenfassung*	Nein	Ausschluss, weil E- / A-Kriterien nicht eindeutig berichtet
0600A1_347_FR_NE-CSR	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600A1_349_NE_UK-CSR	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600A1_351_GE-CSR	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600A1_356_EU-CSR	Studienzusammenfassung*	Nein	Ausschluss, weil E- / A-Kriterien nicht eindeutig berichtet
0600B1_402_US_CA_CSR_48579	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600C1_217_US-CSR_45150	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600B-367-EU- GMR-25782	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600B1-414-US	keine Unterlagen erhalten	Nein	Ausschluss, weil Studienbericht nicht erhalten
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL_4156	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600_428_IT_SDC_3993	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600A_626_NL	Studienzusammenfassung*	Nein	Ausschluss, weil A-Kriterien nicht eindeutig berichtet
0600B_671_UK	Studienzusammenfassung*	Ja	

(Fortsetzung)

(Fortsetzung) Wyeth: Anfrage unveröffentlichter Studien

Stutiennummer	von Wyeth zur Verfügung gestellte Unterlagen	eingeschlossen in die Nutzenbewertung	Anmerkung
600A_632_NO_SW	Studienzusammenfassung*	Nein	Ausschluss, weil A-Kriterien nicht eindeutig berichtet
600A_654_AU	Studienzusammenfassung*	Ja	
600B_100131_0600_GP_BE	Studienzusammenfassung*	Nein	Ausschluss, weil A-Kriterien nicht eindeutig berichtet
0600B_101395	Studienzusammenfassung*	Nein	Ausschluss, weil Studie nicht randomisiert
0600B1-382	keine Unterlagen erhalten	Nein	
0600B1-394	keine Unterlagen erhalten	Nein	
* Die Zusammenfassungen der Studien wurden von Wyeth in Anlehnung an die Anforderungen des CONSORT-Statements erarbeitet.			

Da die Publikationsqualität insbesondere der älteren veröffentlichten Studien häufig schlecht war, wurden in einem zweiten Schritt für alle bereits veröffentlichten und von Wyeth durchgeführten Studien Zusatzinformationen angefragt. Dieses Vorgehen wurde für den Studienpool der Erstrecherche, welcher einer Beteiligung von Wyeth zuzuordnen war, angewandt. Auch für diese Studien wurden von Wyeth keine vollständigen Studienberichte, sondern Studienzusammenfassungen in Anlehnung an das CONSORT-Statement zur Verfügung gestellt. Wie auch für die unveröffentlichten Studien blieben aus diesen Zusammenfassungen Fragen offen. Da auch die gelieferten Herstellerunterlagen vielfach keinen relevanten Informationsgewinn darstellten, wurde die Anforderung von Zusatzinformationen zu veröffentlichten Studien im Weiteren nicht fortgeführt.

## Wyeth: Anfrage nach Zusatzinformationen zu veröffentlichten Studien

Studienbezeichnung	von Wyeth zur Verfügung gestellte Unterlagen	Studiennummer
Allard 2004	Studienzusammenfassung*	4229-SW
Alves 1999	keine Unterlagen erhalten	642
Benkert 1996	Studienzusammenfassung*	0600A_338_GE_CSR
Clerc 1994	Studienzusammenfassung*	0600A_340_FR_GMR_21339_Final_Report
Costa e Silva 1998	keine Unterlagen erhalten	646
Cunningham 1994	Studienzusammenfassung*	0600A_302_US_CA_GMR_20334
Cunningham 1997	Studienzusammenfassung*	0600B-208-US_GMR-26165
Dierick 1996	Studienzusammenfassung*	600A1-348-FR_GMR-23765
Gentil 2000	keine Unterlagen erhalten	unbekannt
Khan 1998	Studienzusammenfassung*	0600A1_342_US_GMR_24199
Lecrubier 1997	Studienzusammenfassung*	0600A1_346_UK_IT_FR_CSR_39785
Mahapatra 1997	Studienzusammenfassung*	0600A_316_EU_GMR_20003
McPartlin 1998	keine Unterlagen erhalten	670
Mehtonen 2000	Studienzusammenfassung*	600A-631-DE-FI
Mendels 1993	Studienzusammenfassung*	600A-313-US_GMR-19056
Montgomery 2004a	Studienzusammenfassung*	0600A1_335_EU_US_CSR_32657
Nemeroff 2007	Studienzusammenfassung*	GMA_014_CSR
Rudolph 1998	Studienzusammenfassung*	0600A_203_US_GMR_16798
Rudolph 1999	Studienzusammenfassung*	0600B1_211_US_GMR_33319
Samuelian 1998	Studienzusammenfassung*	0600A_315_GMR_18104
Sauer 2003	Studienzusammenfassung*	0600B-100439_10-95-Venla-GE
Schatzberg 2006	Studienzusammenfassung*	95-015-US-CSR-Depression
Schweizer 1994	Studienzusammenfassung*	0600A_301_US_301_EXT_US_GMR_18062
Silverstone 1999	Studienzusammenfassung*	0600B1_360_CA_GMR
Simon 2004	Studienzusammenfassung*	0600B1-370_US 12-9.1 CSR-36951
Smeraldi 1998	keine Unterlagen erhalten	623
Thase 1997	Studienzusammenfassung*	0600B_209_US_GMR_27258
Tylee 1997	keine Unterlagen erhalten	
Tzanakaki 2000	keine Unterlagen erhalten	624
* Die Zusammenfassungen der Studien wurden von Wyeth in Anlehnung an die Anforderungen des CONSORT-Statements erarbeitet.		

Zusammenfassend führten die Anfragen zu Studien mit Venlafaxin zu einer Übermittlung von Unterlagen zur Mehrzahl der Studien. Zu einigen Studien wurden jedoch keine Daten zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus waren die Informationen zu den einzelnen Studien selbst teilweise unvollständig.

Die Vollständigkeit der Informationsübermittlung wurde auch durch eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse infrage gestellt [63]. In dieser Meta-Analyse wurden Wirksamkeitsdaten aus mindestens einer Studie verwendet, die dem IQWiG nicht genannt wurde (Studie 606). In diesem Review wurden darüber hinaus Daten zum HAMD aus 2 Studien eingesetzt, die das IQWiG auch auf Nachfragen nicht erhalten hat (Studie 414) oder zu der dem IQWiG ausschließlich Daten zu unerwünschten Ereignissen übermittelt wurden (Studie 347).

Es bleibt damit unklar, inwieweit der im vorliegenden Bericht verwendete Studien- und Datenpool vollständig ist. Angesichts der Größe des vorliegenden Datenpools und der hierzu konsistenten Resultate der umfassenden Literaturrecherche sowie des Abgleichs mit Literaturverzeichnissen systematischer Übersichten und Studienregistern gibt es jedoch keine Hinweise, dass dem IQWiG relevante Mengen an Daten fehlen.

### **GlaxoSmithKline (GSK) GmbH & Co. KG, München, Deutschland**

#### **Übermittlung von Informationen zu Venlafaxin / Bupropion**

Wie unter 5.1.2 beschrieben, wurden in der IFPMA-Datenbank im Januar 2008 2 bisher unveröffentlichte, relevante Studien zum Vergleich von Venlafaxin und Bupropion detektiert, die von GSK gesponsert wurden. Mit GSK besteht seit Oktober 2005 eine generelle Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen im Rahmen von Nutzenbewertungen des IQWiG. Auf Basis dieser Vereinbarung wurden die Studienberichte der beiden Studien im Februar 2008 angefragt. GSK stellte beide Berichte im Februar 2008 zur Verfügung:

GSK: Anfrage zweier unveröffentlicher Studien – Venlafaxin vs. Bupropion

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>von GSK zur Verfügung gestellte Unterlagen</b>
AKI30939	Studienbericht
WXL101497	Studienbericht

Eine weitere bei GSK vorliegende Studie zum Vergleich von Bupropion und Venlafaxin war für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da Bupropion in dieser Studie in einer in Deutschland nicht zugelassenen Dosierung eingesetzt wurde.



## **Pfizer Pharma GmbH, Karlsruhe, Deutschland**

### **Übermittlung von Informationen zu Venlafaxin / Sertralin**

Wie unter 5.1.2 beschrieben wurde in einer IFPMA-Datenbanksuche im Januar 2008 ein Registerbericht zu einer bereits bekannten relevanten und veröffentlichten Studie identifiziert, in der Venlafaxin mit Sertralin verglichen wurde. Diese Studie wurde von Pfizer gesponsert. Um die vollständigen Informationen zu dieser Studie in die Nutzenbewertung einschließen zu können, wurde Pfizer im März 2008 um den Abschluss einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen gebeten. Diese Anfrage wurde von Pfizer nicht beantwortet. In der Folge wurden keine Informationen zu dieser Studie oder zu möglicherweise weiteren bei Pfizer vorliegenden Studien übermittelt.

Pfizer: Anfrage einer veröffentlichten Studie – Venlafaxin vs. Sertralin

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>von Pfizer zur Verfügung gestellte Unterlagen</b>	<b>Studiennummer</b>
Sir 2005	keine Unterlagen erhalten	A0501066

### **5.1.5 Anfrage an Autoren**

#### **Duloxetin und Venlafaxin**

Da der weit überwiegende Teil der Studien industriegesponsert war wurden Anfragen direkt an die Hersteller der beiden zu prüfenden Präparate gestellt.

### **5.1.6 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht**

Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht wurde seitens der Stellungnehmenden eine Studie zur Rezidivprophylaxe mit Duloxetin eingereicht, welche im Abschlussbericht Berücksichtigung finden sollte. Es handelte sich hierbei um die Studie HMDI, deren Studienbericht, wie unter 5.1.4 beschrieben, zur Sichtung angefordert wurde. Da Duloxetin jedoch keine Zulassung für die Therapie in der Rezidivprophylaxe hat und die beiden anderen Studienphasen der Studie (Akut- und Erhaltungsphase) nicht verblindet waren, konnte keine Berücksichtigung der Studie, oder einzelner Studienphasen, erfolgen. Weitere Studien, die für die Bewertung relevant waren, wurden nicht eingereicht.

### **5.1.7 Resultierender Studienpool**

In die Bewertung eingeschlossen wurden die durch die Suche identifizierten, relevanten Studien. Zu Details bezüglich der verfügbaren Dokumente zu den jeweiligen Studien (Publikation, Studienbericht etc.) siehe Abschnitt 8.

Der Studienpool zur Nutzenbewertung setzt sich demnach wie in Abbildung 3 beschrieben zusammen. Tabelle 10, Tabelle 11 und Tabelle 12 zeigen den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Studienpool im Detail.

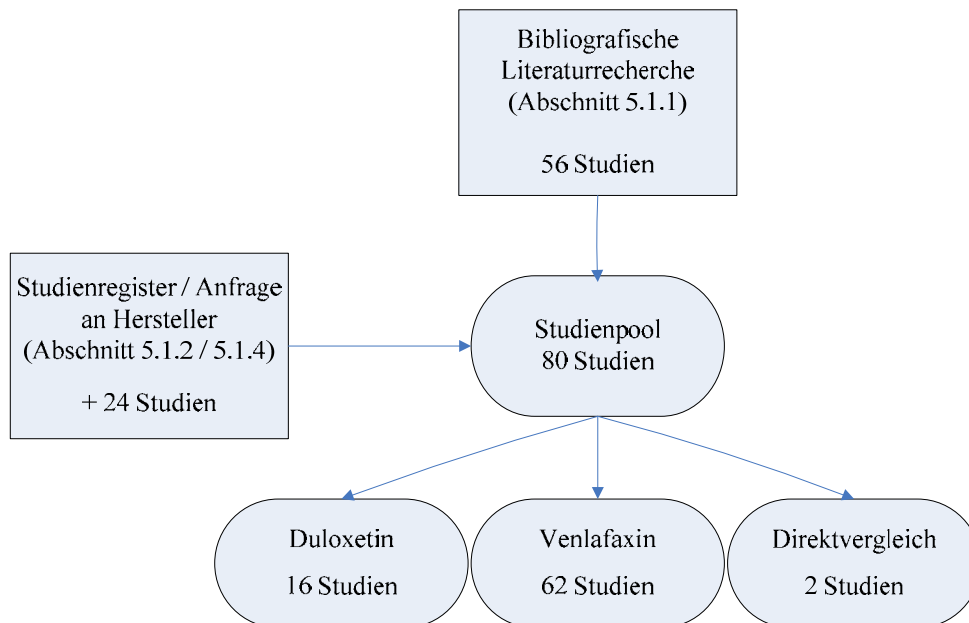


Abbildung 3: Studienpool der Nutzenbewertung

Vierzehn der insgesamt 16 Studien für Duloxetin waren in Zeitschriften vollpubliziert, 2 Studien waren lediglich als Studienberichte in der Datenbank des Herstellers über das Internet verfügbar [64,65]. Mit 14 der insgesamt 16 Studien war der weit überwiegende Teil der Studien vom Duloxetin-Hersteller Lilly gesponsert. Die 2 weiteren Studien [66,67] wurden vom National Institute of Health und dem Forest Research Institute bzw. von der Firma Lundbeck gesponsert. Insgesamt lagen für alle 14 Studien des Duloxetin-Herstellers zusätzlich zur Publikation Studienberichte vor. Für die Studien Nierenberg 2007 / Pigott 2007 sowie Brannan 2005 waren hierbei nur kurze Ergebnissynopsen mit angehängten Protokollen („abbreviated reports“) vorhanden.

Für Venlafaxin konnten insgesamt 42 der eingeschlossenen 62 Studien als wissenschaftliche Artikel in Zeitschriften durch die Literaturrecherche identifiziert werden. Von 24 Studien lagen zusätzlich zu den Publikationen Studienberichte der Hersteller vor. Von den eingeschlossenen Studien waren 20 unpubliziert. Für diese Studien waren ausschließlich Studienberichte ohne zusätzliche wissenschaftliche Publikation verfügbar. Für 4 dieser

unpublizierten Studien wurden vom Hersteller ausschließlich Informationen zum Studiendesign und Ergebnisse zur Verträglichkeit in Form von „abbreviated reports“ übermittelt.

Beim Direktvergleich lagen für beide Studien keine Vollpublikationen in einer Zeitschrift und kein kompletter Studienbericht des Sponsors Lilly vor. Lilly stellte für die Studien jeweils einen Kurzbericht zur Verfügung. Darüber hinaus waren jeweils Studienregisterberichte verfügbar.

### **Benennung und Verwendung der unterschiedlichen Informationsquellen**

Für die einzelnen Informationsquellen werden im Weiteren folgende Begriffe verwendet: „Publikation“ für öffentlich zugängliche Dokumente in Fachzeitschriften; „Studienberichte“ für von den Herstellern übermittelte Studienberichte einschließlich Studienprotokoll und Statistical Report; „Studienregisterberichte“ für öffentlich zugängliche Dokumente aus Studienergebnisdatenbanken / Studienregistern (siehe Abschnitt 5.1.2 und 5.1.4).

Als primäre Informationsquelle wurde in der Regel, sofern vorhanden, die Publikation als öffentlich zugängliche Quelle betrachtet. Studienberichte / Studienregisterberichte wurden nur dann berücksichtigt, wenn die Angaben in den jeweiligen Publikationen nicht hinreichend, unklar oder diskrepant waren. Diskrepante Angaben zwischen Publikation und Studienbericht / Studienregisterbericht wurden ggf. dargestellt, sofern sie für die Bewertung erhebliche Bedeutung hatten.

Tabelle 10: Studienpool Duloxetin

<b>Art der Kontrolle Studie</b>	<b>Identifiziert durch</b>
<b>Akutstudien</b>	
<b>lediglich placebokontrolliert</b>	
Brannan 2005	Bibliografische Literaturrecherche
Brecht 2007	Bibliografische Literaturrecherche
Detke 2002a	Bibliografische Literaturrecherche
Detke 2002b	Bibliografische Literaturrecherche
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>	
Lee 2007	Bibliografische Literaturrecherche
Khan 2007	Bibliografische Literaturrecherche
Wade 2007	Bibliografische Literaturrecherche
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>	
Detke 2004	Bibliografische Literaturrecherche
Goldstein 2002	Bibliografische Literaturrecherche
Goldstein 2004	Bibliografische Literaturrecherche
<i>HMAQ-B</i>	<i>Herstellerdatenbank</i>
<i>HMAT-A</i>	<i>Herstellerdatenbank</i>
Nierenberg 2007 / Pigott 2007	Bibliografische Literaturrecherche
Perahia 2006b	Bibliografische Literaturrecherche
<b>Studien mit älteren Patienten</b>	
Raskin 2007 / Wise 2007	Bibliografische Literaturrecherche
<b>Langzeitstudien (Rückfallprophylaxe)</b>	
Perahia 2006a	Bibliografische Literaturrecherche

Tabelle 11: Studienpool Venlafaxin

<b>Art der Kontrolle Studie</b>	<b>Identifiziert durch</b>
<b>Akutstudien</b>	
<b>lediglich placebokontrolliert</b>	
Cunningham 1997	Bibliografische Literaturrecherche
Khan 1998	Bibliografische Literaturrecherche
Mendels 1993	Bibliografische Literaturrecherche
Rudolph 1998	Bibliografische Literaturrecherche
Thase 1997	Bibliografische Literaturrecherche
<i>0600C1-217-US-CSR-45150c</i>	<i>Herstellerunterlagen</i>
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>	
Alves 1999	Bibliografische Literaturrecherche
Benkert 1996	Bibliografische Literaturrecherche
Benkert 2006	Bibliografische Literaturrecherche
Bielski 2004	Bibliografische Literaturrecherche
Clerc 1994	Bibliografische Literaturrecherche
Costa e Silva 1998	Bibliografische Literaturrecherche
Dierick 1996	Bibliografische Literaturrecherche
Gentil 2000	Bibliografische Literaturrecherche
Keller 2007a (Akutphase)	Bibliografische Literaturrecherche
Kennedy 2008	Bibliografische Literaturrecherche (Handsuche)
Lemoine 2007	Bibliografische Literaturrecherche
McPartlin 1998	Bibliografische Literaturrecherche
Mehtonen 2000	Bibliografische Literaturrecherche
Montgomery 2004b	Bibliografische Literaturrecherche
Samuelian 1998	Bibliografische Literaturrecherche
Sauer 2003	Bibliografische Literaturrecherche
Shelton 2006	Bibliografische Literaturrecherche
Sir 2005	Bibliografische Literaturrecherche
Tylee 1997	Bibliografische Literaturrecherche
Tzanakaki 2000	Bibliografische Literaturrecherche
Zhang 2000	Bibliografische Literaturrecherche
<i>0600A-321-GMR-18105</i>	<i>Herstellerunterlagen</i>
<i>0600A-326-GMR-20004</i>	<i>Herstellerunterlagen</i>
<i>0600A-332-US-GMR-21989</i>	<i>Herstellerunterlagen</i>
<i>0600A1-347-FR-NE-CSR</i>	<i>Herstellerunterlagen</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Studienpool Venlafaxin

<b>Art der Kontrolle Studie</b>	<b>Identifiziert durch</b>
<i>0600A1-349-NE-UK-CSR</i>	<i>Herstellerunterlagen</i>
<i>0600A1_351_GE-CSR_43127</i>	<i>Herstellerunterlagen</i>
<i>0600-428-IT-SDC-3993</i>	<i>Herstellerunterlagen</i>
<i>600A-654-AU</i>	<i>Herstellerunterlagen</i>
<i>TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156</i>	<i>Herstellerunterlagen</i>
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>	
Cunningham 1994	Bibliografische Literaturrecherche
Lecrubier 1997	Bibliografische Literaturrecherche
Nemeroff 2007	Bibliografische Literaturrecherche
Rudolph 1999	Bibliografische Literaturrecherche
Schweizer 1994	Bibliografische Literaturrecherche
Silverstone 1999	Bibliografische Literaturrecherche
<i>AK130939</i>	<i>Studienregister (IFPMA)</i>
<i>WXL101497</i>	<i>Studienregister (IFPMA)</i>
<i>600A-303-US</i>	<i>Herstellerunterlagen</i>
<i>0600A1-343-GMR-25304</i>	<i>Herstellerunterlagen</i>
<i>0600B-367-EU GMR-25782</i>	<i>Herstellerunterlagen</i>
<i>0600A1-372-US GMR-32822</i>	<i>Herstellerunterlagen</i>
<i>0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642</i>	<i>Herstellerunterlagen</i>
<i>0600C1-402-US-CA-CSR-48579</i>	<i>Herstellerunterlagen</i>
<i>GMA-016-CSR</i>	<i>Herstellerunterlagen</i>
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>	
Corya 2006	Bibliografische Literaturrecherche
<i>0600B-671-UK</i>	<i>Herstellerunterlagen</i>
<b>Studien mit älteren Patienten</b>	
Allard 2004	Bibliografische Literaturrecherche
De Vasconcelos Cunha 2007	Bibliografische Literaturrecherche
Kok 2007	Bibliografische Literaturrecherche
Mahapatra 1997	Bibliografische Literaturrecherche
Schatzberg 2006	Bibliografische Literaturrecherche
Smeraldi 1998	Bibliografische Literaturrecherche
Trick 2004	Bibliografische Literaturrecherche
<b>Langzeitstudien (Rückfallprävention)</b>	
Simon 2004	Bibliografische Literaturrecherche

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Studienpool Venlafaxin

Art der Kontrolle Studie	Identifiziert durch
<b>Langzeitstudien (Rezidivprophylaxe)</b>	
Keller 2007b (Genesungsphase B)*	Bibliografische Literaturrecherche
Kocsis 2007 (Genesungsphase A)*	Bibliografische Literaturrecherche
Montgomery 2004a	Bibliografische Literaturrecherche
* Diese Langzeitphasen gehören zur bereits oben genannten Akutphase der Studie Keller 2007a. Daher ergeben sich in der Summe dieser Tabelle 64 Studienphasen, die jedoch zu insgesamt 62 eingeschlossenen Studien gehören.	

Tabelle 12: Studienpool Direktvergleich

Art der Kontrolle Studie	Identifiziert durch
<b>Akutstudien</b>	
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>	
<i>HMBU</i>	<i>Herstellerunterlagen</i>
<i>HMCQ</i>	<i>Herstellerunterlagen</i>

### **Bewertung von Studien anhand des Zulassungsstatus der Test- und Vergleichsinterventionen**

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur Studien eingeschlossen, in denen die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe in Deutschland für das Anwendungsgebiet grundsätzlich zugelassen waren.

Für die Prüfmedikation(en) (Interventions- und Kontrollgruppe), auf deren Vergleich die jeweilige Studie ausgerichtet war, wurde der Zulassungsstatus anhand der jeweiligen Fachinformation detailliert geprüft. Studien, in denen das Prüfpräparat nicht im Rahmen der in der jeweiligen Fachinformation genannten Bedingungen eingesetzt wurde, gingen nicht in die Nutzenbewertung ein (siehe Anhang B für im Volltext überprüfte, aber ausgeschlossene Studien aufgrund dieses Kriteriums). Ebenso gingen einzelne Studienarme, in denen das Prüfpräparat nicht im Rahmen der in der jeweiligen Fachinformation genannten Bedingungen eingesetzt wurde, nicht in die Nutzenbewertung ein. Dies betrifft im vorliegenden Fall folgende Studienarme:

#### **Duloxetin**

- Goldstein 2004 (40 mg Duloxetin-Arm unterdosiert)
- HMAT-A (40 mg Duloxetin-Arm unterdosiert)

## Venlafaxin

- Mendels 1993 (25 mg Venlafaxin-Arm unterdosiert)
- Schweizer 1994 (75–225 mg Imipramin-Arm überdosiert)
- 0600C1-217-US-CSR-45150 ( 75–225 mg Venlafaxin OROS entspricht nicht deutscher Zulassung)
- 600A-303-US (75–225 mg Imipramin-Arm überdosiert)
- 0600A1-343-GMR-25304 (225 mg Imipramin-Arm überdosiert)
- 0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642 (150–200 mg Imipramin-Arm überdosiert)
- Corya 2006 (Olanzapin / Fluoxetin- Kombinationstherapie, 4 verschiedene Dosierungen; „Pseudoplacebo“, subklinische OFC-Dosierung und 6 oder 12 mg Olanzapin-Arm entsprechen nicht deutscher Zulassung für die betrachtete Indikation)

Die benannten Studienarme sind zum Zweck der einmaligen kompletten Übersicht in Tabelle 13 und Tabelle 50 mitaufgeführt; in den weiteren Tabellen und Ausführungen jedoch nicht mehr berücksichtigt.

## Bewertung von Studien anhand des Studiendesigns

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur Studien eingeschlossen, die bestimmte Designkriterien erfüllten (siehe Tabelle 7 und Tabelle 8 Ein- / Ausschlusskriterien sowie die zugehörigen inhaltlichen Erläuterungen).

Potenziell relevante Studien wurden auf die Ein- / Ausschlusskriterien hin überprüft. Studien, welche diese Kriterien komplett nicht erfüllten, gingen nicht in die Nutzenbewertung ein (siehe Anhang B für im Volltext überprüfte, aber ausgeschlossene Studien aufgrund von Designkriterien). Ebenso gingen einzelne Studienphasen (z. B. Akutphasen, Erhaltungsphasen, Genesungsphasen), welche die Ein- / Ausschlusskriterien nicht erfüllten, nicht in die Nutzenbewertung ein. Dies betrifft im vorliegenden Fall folgende Studienphasen (der jeweilige Ausschlussgrund und die verbliebenen relevanten Studienphasen werden benannt):

## Duloxetin

- Detke 2004 (nicht relevant: Erhaltungsphase ohne Rerandomisierung der Responder; relevant: Akutphase)
- Perahia 2006a (nicht relevant: Akutphase, offen; relevant: Erhaltungsphase)



- Perahia 2006b (nicht relevant: Erhaltungsphase ohne Rerandomisierung der Responder; relevant: Akutphase)

### **Venlafaxin**

- Schweizer 1994 (nicht relevant: Erhaltungsphase ohne Rerandomisierung der Responder; relevant: Akutphase)
- 600A-303-US (nicht relevant: Erhaltungsphase ohne Rerandomisierung der Responder; relevant: Akutphase)
- Cunningham 1994 (nicht relevant: Erhaltungsphase ohne Rerandomisierung der Responder; relevant: Akutphase)
- Simon 2004 (nicht relevant: Akutphase, einarmig, z.T. offen; relevant: Erhaltungsphase)
- PREVENT-Studie (Keller2007a, Keller 2007b, Kocsis 2007, Kornstein 2006 – nur Methodik)
  - Nicht relevant: Erhaltungsphase der Responder ohne Rerandomisierung
  - Relevant: Akutphase; Genesungsphase A und B der Responder mit Rerandomisierung (nur rerandomisierte Studienarme, i.e. Venlafaxin und Placebo)
- Montgomery 2004a (nicht relevant: Akut- und Erhaltungsphase, offen; relevant: Genesungsphase)

Die benannten Studienphasen sind in die Charakterisierung der Studien (Übersicht eingeschlossener Studien sowie Ein- / Ausschlusskriterien) eingegangen, insofern dies für ein besseres Verständnis des Designs zweckmäßig war. In den weiteren Tabellen und Ausführungen, insbesondere zu Ergebnissen, sind sie jedoch nicht mehr berücksichtigt.

## **5.2 Duloxetin**

### **5.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien – Duloxetin**

#### **5.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

In Tabelle 13 bis Tabelle 15 sind Angaben zum Design der 16 eingeschlossenen Duloxetin-Studien sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv aufgeführt. Die Studie HMCR wurde aufgrund ihrer verschiedenen Phasen in 2 Publikationen dargestellt, welche in den Tabellen chronologisch zum Design hintereinander dargestellt sind [68,69]. Hierbei wurden die Daten für die Akutphase Nierenberg 2007 entnommen und evtl. durch Pigott 2007 (Publikation stellt beide Phasen dar) ergänzt. Zur Studie HMBV konnten 2 Publikationen detektiert werden, deren kombinierte Informationen jeweils gemeinsam dargestellt sind [70,71].

#### **Studiendesign**

Fünfzehn der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien untersuchten die Wirkung von Duloxetin in der Akutphase der Depression. Eine Langzeitstudie erfasste die Therapie zur Rückfallprävention [72].

Der primäre Endpunkt umfasste in den meisten Studien die Betrachtung der mittleren Änderung einer Depressionsskala (HAMD, MADRS). Ansprech- und Remissionsraten wurden häufig als sekundäre Zielparameter definiert. Abweichende Definitionen des primären Endpunkts ergaben sich in 5 Studien. Hierbei wurde 2-mal primär der Einfluss auf eine Schmerzsymptomatik untersucht [73,74]. Jeweils einmal waren als primäre Endpunkte das Einsetzen der Therapiewirkung [68], ein Score zur Erfassung der Kognition [70] und die Zeit bis zum Rückfall [72] definiert.

Alle Studien waren randomisiert, doppelblind und aktiv- und / oder placebokontrolliert.

#### **Behandlungsschemata**

Fünf Studien der Akutphase hatten neben Duloxetin lediglich eine Placebogruppe. Ebenso war die Langzeitstudie zur Rückfallprävention in der relevanten Erhaltungsphase der Responder lediglich placebokontrolliert. 7 Studien der Akutphase hatten zusätzlich eine weitere Vergleichsgruppe mit einem anderen Antidepressivum: 1-mal wurde Escitalopram, 2-mal Fluoxetin und 4-mal Paroxetin eingesetzt. Drei Studien waren lediglich aktivkontrolliert: 2-mal mit Escitalopram, 1-mal mit Paroxetin.

In den 6 lediglich placebokontrollierten und den 3 lediglich aktivkontrollierten 2-armigen Studien wurde eine feste Dosierung von 60 mg Duloxetin verwendet. In den Studien mit Aktiv- und Placebokontrolle wurde entweder eine variable Dosis von 40 / 60 bis 120 mg verwendet, oder es wurden 2 feste Dosierungen, 40 und 80 mg bzw. 80 und 120 mg gegeben.

Bezüglich der Vergleichbarkeit der angewandten Dosierungen wurde für jede Studiendosierung der Prozentsatz bezogen auf die maximal in Deutschland zugelassene Tagesdosis berechnet (siehe Tabelle 14). Hiernach waren von den 10 ausgewerteten Studien mit aktiver Vergleichsmedikation 6 bezüglich der Dosierungen der Antidepressiva nicht gut vergleichbar: In den 2 Studien mit variabler Duloxetinosis (bis zu 100 % der Maximaldosis) konnte Fluoxetin lediglich in der festen Dosis von 20 mg (25 % der Maximaldosis) verschrieben werden [64,75]. In 2 weiteren Studien existierte ein Studienarm mit 120 mg Duloxetin (100 % der Maximaldosis), während Paroxetin lediglich in einer Dosierung von 20 mg (40 % der Maximaldosis) verschrieben wurde [60,76]. Des Weiteren wurde in 2 Studien eine Dosierung zuungunsten der Zielsubstanz Duloxetin gewählt. Bei Khan 2007 und Wade 2007 wurde Duloxetin jeweils mit 50 % der Maximaldosis dosiert, während der Komparator Escitalopram zwischen 50 und 100 % bzw. mit der Maximaldosis gegeben wurde. Die Frage der Vergleichbarkeit von Dosierungen in einzelnen Studien wird in den entsprechenden Ergebniskapiteln diskutiert, insbesondere dort wo sich ein potenzieller Einfluss auf die Effekte ergibt.

### **Studiendauer**

Die Beobachtungszeiten in 13 der 15 Akutstudien unter doppelblinder Therapie betrugen zwischen 7 und 9 Wochen. Bei Nierenberg 2007 / Pigott 2007 ergaben sich nach einer Akutphase von 8 Wochen Therapiezeiten von 6 Monaten in der Extensionsphase. Die Studie Wade 2007 hatte eine Komplettlauzeit von 6 Monaten. Diese beiden Studien werden dennoch in der Kategorie „Akutstudien“ betrachtet, da es sich bei der angewandten Langzeittherapie nicht um eine Rückfallprävention bei Respondern, sondern um eine Langzeittherapie der kompletten Studienpopulation handelte.

In der Rückfallpräventionsstudie schloss sich an die offene 12-wöchige Duloxetin-Behandlungsphase die für diesen Bericht relevante Erhaltungsphase von 26 Wochen an.

Tabelle 13: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Duloxetin)

Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>Akutstudien</b>					
<b>lediglich placebokontrolliert</b>					
Brannan 2005 F1J-US-HMCB	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 60 mg 2. Placebo	Aktive Medikation: 7 W	Gesamtzahl: 282 141 (Duloxetin) 141 (Placebo)	USA, 25 Zentren, 2002	<b>Primär:</b> BPI Average Pain Item (mittlere Änderung) <b>Sekundär:</b> HAMD-17 (mittlere Änderung, Ansprechen, Remission), CGI, Somatisierung, Schmerz, unerwünschte Ereignisse
Brecht 2007 F1J-BI-HMDH	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 60 mg 2. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 327 162 (Duloxetin) 165 (Placebo)	Belgien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Slowakei, 38 Zentren, 2005–2006	<b>Primäre:</b> BPI-SF Average Pain Item (mittlere Änderung) <b>Sekundär:</b> MADRS (mittlere Änderung, Ansprechen, Remission), CGI, Schmerz, unerwünschte Ereignisse
Detke 2002a F1J-MC-HMBH-B	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 60 mg 2. Placebo	Aktive Medikation: 9 W	Gesamtzahl: 267 128 (Duloxetin) 139 (Placebo)	USA, 21 Zentren, 2000– 2001	<b>Primär:</b> HAMD-17 (mittlere Änderung) <b>Sekundär:</b> HAMD-17 (Ansprechen, Remission), CGI, Lebensqualität, Schmerz, Somatisierung, unerwünschte Ereignisse
Detke 2002b F1J-MC-HMBH-A	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 60 mg 2. Placebo	Aktive Medikation: 9 W	Gesamtzahl: 245 123 (Duloxetin) 122 (Placebo)	USA, 18 Zentren, 2000– 2001	<b>Primär:</b> HAMD-17 (mittlere Änderung) <b>Sekundär:</b> HAMD-17 (Ansprechen, Remission), CGI, Lebensqualität, Schmerz, Somatisierung, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Duloxetin)

Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>					
Khan 2007	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 60 mg 2. Escitalopram 10–20 mg	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 278 138 (Duloxetin) 140 (Escitalopram)	Multicenterstudie 2005–2006, keine weiteren Angaben	<b>Primär:</b> MADRS (mittlere Änderung) <b>Sekundär:</b> HAMD-17 (Remission), HAMD-24 (Ansprechen, mittlere Änderung), MADRS (Ansprechen, Remission), CGI (Ansprechen), Angst, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Lee 2007 FIJ-AA-HMCV	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 60 mg 2. Paroxetin 20 mg	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 478 238 (Duloxetin) 240 (Paroxetin)	Brasilien, China, Korea, Taiwan, 20 Zentren, 2004–2005	<b>Primär:</b> HAMD-17 (mittlere Änderung) <b>Sekundär:</b> HAMD-17 (Ansprechen, Remission), CGI, Angst, Somatisierung, Schmerz, unerwünschte Ereignisse
Wade 2007	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 60 mg 2. Escitalopram 20 mg	Aktive Medikation: 6 M	Gesamtzahl: 295 151 (Duloxetin) 144 (Escitalopram)	Belgien, Kanada, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Schweden, Großbritannien, 35 Zentren, Rekrutierung 2005–2006	<b>Primär:</b> MADRS (mittlere Änderung) <b>Sekundär:</b> MADRS (Ansprechen, Remission), HAMD-17 (mittlere Änderung, Ansprechen, Remission), CGI, Angst, soziales Funktionsniveau, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Duloxetin)

Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>					
Detke 2004 F1J-MC-HMAY-A (Akutphase)	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 80 mg 2. Duloxetin 120 mg 3. Paroxetin 20 mg 4. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 367 95 (Duloxetin 80) 93 (Duloxetin 120) 86 (Paroxetin) 93 (Placebo)	USA, 21 Zentren, 2000–2002	<b>Primär:</b> HAMD-17 (mittlere Änderung) <b>Sekundär:</b> HAMD-17 (Ansprechen, Remission), MADRS (mittlere Änderung), CGI, Angst, Schmerz, Somatisierung, soziales Funktionsniveau, unerwünschte Ereignisse, sexuelle Dysfunktion
Goldstein 2002 F1J-MC-HMAQ-A	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 40–120 mg 2. Fluoxetin 20 mg 3. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 173 70 (Duloxetin) 33 (Fluoxetin) 70 (Placebo)	USA, 8 Zentren, 1999–2000	<b>Primär:</b> HAMD-17 (mittlere Änderung) <b>Sekundär:</b> HAMD-17 (Ansprechen, Remission), MADRS (mittlere Änderung), CGI, Angst, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, sexuelle Dysfunktion
Goldstein 2004 F1J-MC-HMAT-B	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 40 mg <sup>b</sup> 2. Duloxetin 80 mg 3. Paroxetin 20 mg 4. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 353 86 (Duloxetin 40) 91 (Duloxetin 80) 87 (Paroxetin) 89 (Placebo)	USA, 20 Zentren, 2000–2001	<b>Primär:</b> HAMD-17 (mittlere Änderung) <b>Sekundär:</b> HAMD-17 (Ansprechen, Remission), MADRS (mittlere Änderung), CGI, Angst, Lebensqualität, Schmerz, Somatisierung, unerwünschte Ereignisse, sexuelle Dysfunktion
HMAQ-B F1J-MC-HMAQ-B	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 40–120 mg 2. Fluoxetin 20 mg 3. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 194 82 (Duloxetin) 37 (Fluoxetin) 75 (Placebo)	USA, 11 Zentren, 1999–2001	<b>Primär:</b> HAMD-17 (mittlere Änderung) <b>Sekundär:</b> HAMD-17 (Ansprechen, Remission), MADRS (mittlere Änderung), CGI, Angst, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, sexuelle Dysfunktion

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Duloxetin)

Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>					
HMAT-A F1J-MC-HMAT-A	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 40 mg <sup>b</sup> 2. Duloxetin 80 mg 3. Paroxetin 20 mg 4. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 354 91 (Duloxetin 40) 84 (Duloxetin 80) 89 (Paroxetin) 90 (Placebo)	USA, 22 Zentren, 2000–2001	<b>Primär:</b> HAMD-17 (mittlere Änderung) <b>Sekundär:</b> HAMD-17 (Ansprechen, Remission), MADRS (mittlere Änderung), CGI, Angst, Schmerz, Somatisierung, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, sexuelle Dysfunktion
Nierenberg 2007 F1J-US-HMCR, Akutphase	RCT, doppelblind, parallel, 2-phasig: – Akutphase, 8 W, fix dosiert – Extensionsphase, 6 M, flexibel dosiert Akutphase: 1. Duloxetin 60 mg 2. Escitalopram 10 mg 3. Placebo	Akutphase Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 684 273 (Duloxetin) 274 (Escitalopram) 137 (Placebo)	USA, 36 Zentren, 2003–2005	<b>Primär:</b> Einsetzen der Therapiewirkung (20 % Reduktion in HAMD-17 Maier-Subskala) <b>Sekundär:</b> HAMD-17 (mittlere Änderung, Ansprechen, Remission), CGI, Angst, soziales Funktionsniveau, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, sexuelle Dysfunktion
Pigott 2007 F1J-US-HMCR, (Akut-) und Extensionsphase	RCT, doppelblind, parallel, 2-phasig: – Akutphase, 8 W, fix dosiert – Extensionsphase, 6 M, flexibel dosiert Akutphase: s. Nierenberg 2007 Extensionsphase: 1. Duloxetin 60–120 mg 2. Escitalopram 10–20 mg 3. Placebo bzw. Wechsel auf Duloxetin oder Escitalopram	Ende Extensionsphas e Aktive Medikation: 8 M (8 W Akut- phase, 6 M Extensions- phase)	Gesamtzahl:  Akutphase: s. Nierenberg 2007 Eingeschlossen in Extensionsphase: 188 (Duloxetin) 208 (Escitalopram) 97 (Placebo)	USA, 36 Zentren, 2003–2005	<b>Primär:</b> Für die Akutphase siehe Nierenberg; für die Extensionsphase ist kein eindeutiger primärer Endpunkt definiert <b>Sekundär:</b> HAMD-17 (mittlere Änderung, Ansprechen, Remission), CGI, Angst, soziales Funktionsniveau, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, sexuelle Dysfunktion

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Duloxetin)

Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>					
Perahia 2006b F1J-MC-HMAY-B (Akutphase)	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 80 mg 2. Duloxetin 120 mg 3. Paroxetin 20 mg 4. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 392 93 (Duloxetin 80) 103 (Duloxetin 120) 97 (Paroxetin) 99 (Placebo)	Osteuropa (7 Länder), 22 Zentren, 2000–2002	<b>Primär:</b> HAMD-17 (mittlere Änderung) <b>Sekundär:</b> HAMD-17 (Ansprechen und Remission), MADRS (mittlere Änderung), CGI, Angst, Schmerz, Somatisierung, soziales Funktionsniveau, unerwünschte Ereignisse, sexuelle Dysfunktion
<b>ältere Patienten</b>					
Raskin 2007 Wise 2007 F1J-MC-HMBV(a)	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 60 mg 2. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 311 207 (Duloxetin) 104 (Placebo)	USA, <i>Puerto Rico</i> , 40 Zentren, 2003–2004	<b>Primär:</b> zusammengesetzter Score zur Erfassung der Kognition <b>Sekundär:</b> HAMD-17 (mittlere Änderung, Ansprechen, Remission), CGI, Schmerz, Kognition, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
<b>Langzeitstudie (Rückfallprävention)</b>					
Perahia 2006a F1J-MC-HMBC Erhaltungsphase	RCT, doppelblind, parallel, 2-phasig: – Akutphase, 12 W, offen (Duloxetin 60 mg), einarmig <sup>b</sup> –Erhaltungsphase der Responder, 26 W, doppelblind, parallel Erhaltungsphase: 1. Duloxetin 60 mg 2. Placebo	Erhaltungsphase Aktive Medikation: 26 W	Gesamtzahl: 278 (doppelblinde Phase) 136 (Duloxetin) 142 (Placebo)	Frankreich, Italien, Spanien, USA, 25 Zentren, 2002– 2003	<b>Primäre:</b> Zeit bis zum Rückfall (relapse) in der Langzeitphase <b>Sekundäre:</b> HAMD-17 (mittlere Änderung), CGI, Schmerz, Lebensqualität, soziales Funktionsniveau, Somatisierung, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)



## Tabelle 13 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Duloxetin)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.*

a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Hierbei wurde die dargestellte Operationalisierung der Depressionsskalen auf Remission, mittlere Änderung, Rückfall, Rezidiv und Verschlechterung; weitere Angaben z.T. auf Symptomkomplexe begrenzt. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Parametern für diese Nutzenbewertung. Eine detaillierte Darstellung der verwendeten relevanten Skalen und übergeordneten Symptomkomplexe ist Tabelle 25, Tabelle 36, Tabelle 40 und Tabelle 43 zu entnehmen.

b: Studienarme / -phasen in folgenden Tabellen und in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da außerhalb der Zulassung bzw. nicht den Ein- / Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung entsprechend.

BPI-(SF): Brief Pain Inventory (Short Form), CGI: Clinical Global Impressions Scale, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, M: Monate, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, RCT: Randomized Controlled Trial / Randomisierte kontrollierte Studie, s.: siehe, W: Wochen

Tabelle 14: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Duloxetin)

Studie	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien <sup>b</sup>	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis <sup>c</sup>
<b>Akutstudien</b>			
<b>lediglich placebokontrolliert</b>			
Brannan 2005	Ambulant, Alter $\geq 18$ Jahre Diagnose: MDD nach DSM-IV; HAMD-17 $\geq 15$ und CGI-S $\geq 4$ (beide bei Screening und 2. Visite) und BPI $\geq 2$ (bei 2. Visite).	Suizidalität, Therapieresistenz, nicht stabile Psychotherapie, primäre Schmerzsymptomatik wie Arthritis, Fibromyalgie, Migränekopfschmerz oder akute Verletzung	1.Duloxetin 60 mg / 50 % 2.Placebo
Brecht 2007	Ambulant, Alter $\geq 18$ Jahre Diagnose: MDD nach DSM-IV, nur Rezidiv, Score $\geq 20$ auf MADRS, CGI-S $\geq 4$ und Item 5 des BPI-SF $\geq 3$ (alle bei Screening und Studienbeginn).	Therapieresistenz, Suizidalität, <i>nicht stabile Psychotherapie</i> , Bedarf kontinuierlicher Schmerztherapie für chronischen Schmerz, <i>organisches Schmerzsyndrom</i>	1.Duloxetin 60 mg / 50 % 2.Placebo
Detke 2002a	Ambulant, Alter $\geq 18$ Jahre Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score $\geq 15$ auf HAMD-17 und CGI-S $\geq 4$ (beide bei Screening und 2. Visite).	Therapieresistenz, nicht stabile Psychotherapie, <i>Suizidalität</i>	1.Duloxetin 60 mg / 50 % 2.Placebo
Detke 2002b	Ambulant, Alter $\geq 18$ Jahre Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score $\geq 15$ auf HAMD-17 und CGI-S $\geq 4$ (beide bei Screening und 2. Visite).	Therapieresistenz, nicht stabile Psychotherapie, <i>Suizidalität</i>	1.Duloxetin 60 mg / 50 % 2.Placebo

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Duloxetin)

Studie	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien <sup>b</sup>	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent erlaubten Tagesdosis <sup>c</sup>	der maximal
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>				
Khan 2007	Ambulant, Alter 18–80 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Symptombdauer über 12 Wochen, Score $\geq 26$ auf MADRS und CGI-S $\geq 4$ (beide bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung $< 25\%$ auf MADRS zwischen Screening und Studienbeginn.	Therapieresistenz, Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie	1. Duloxetin 60 mg / 50 % 2. Escitalopram 10–20 mg / 50–100 %	
Lee 2007	<i>Ambulant und stationär</i> , Alter $\geq 18$ Diagnose: MDD nach DSM-IV, Ersterkrankung oder Rezidiv, Score $\geq 15$ auf HAMD-17 und CGI-S $\geq 4$ (beide bei 1. und 2. Visite).	Therapieresistenz, Suizidalität, <i>nicht stabile</i> Psychotherapie	1. Duloxetin 60 mg / 50 % 2. Paroxetin 20 mg / 40 %	
Wade 2007	Ambulant, Alter 18–65 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score $\geq 26$ auf MADRS und CGI-S $\geq 4$ (beide bei Studienbeginn).	Therapieresistenz, Suizidalität, Psychotherapie	1. Duloxetin: 60 mg / 50 % 2. Escitalopram: 20 mg / 100 %	
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>				
Detke 2004	Ambulant, Alter $\geq 18$ Akutphase: Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score $\geq 15$ auf HAMD-17 und CGI-S $\geq 4$ (beide bei Screening und Studienbeginn).	Therapieresistenz, Suizidalität, Gebrauch verschreibungspflichtiger Schmerzmedikamente, <i>nicht stabile Psychotherapie</i>	1. Duloxetin 80 mg / 67 % 2. Duloxetin 120 mg / 100 % 3. Paroxetin 20 mg / 40 % 4. Placebo	

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Duloxetin)

Studie	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien <sup>b</sup>	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis <sup>c</sup>
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>			
Goldstein 2002	Ambulant, Alter 18–65 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Ersterkrankung oder Rezidiv, Symptombdauer über 2 Wochen, Score $\geq 15$ auf HAMD-17 (bei 1. und 2. Visite) und CGI-S $\geq 4$ (bei 1. Visite).	Therapieresistenz, <i>Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie</i>	1. Duloxetin 40–120 mg / 33–100 % 2. Fluoxetin 20 mg / 25 % 3. Placebo
Goldstein 2004	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score $\geq 15$ auf HAMD-17 und CGI-S $\geq 4$ (beide bei 1. und 2. Visite).	Therapieresistenz, Gebrauch verschreibungspflichtiger Schmerzmedikamente, <i>nicht stabile Psychotherapie, Suizidalität</i>	1. Duloxetin 80 mg / 67 % 2. Paroxetin 20 mg / 40 % 3. Placebo
HMAQ-B	Ambulant, Alter 18–65 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Ersterkrankung oder Rezidiv, Symptombdauer über 2 Wochen, Score $\geq 15$ auf HAMD-17 (bei 1. und 2. Visite) und CGI-S $\geq 4$ .	<i>Therapieresistenz, Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie</i>	1. Duloxetin 40–120 mg / 33–100 % 2. Fluoxetin 20 mg / 25 % 3. Placebo
HMAT-A	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score $\geq 15$ auf HAMD-17 und CGI-S $\geq 4$ (beide bei 1. und 2. Visite).	<i>Therapieresistenz, Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie</i>	1. Duloxetin 80 mg / 67 % 2. Paroxetin 20 mg / 40 % 3. Placebo

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Duloxetin)

Studie	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien <sup>b</sup>	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent erlaubten Tagesdosis <sup>c</sup>	der maximal
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>				
Nierenberg 2007 Akutphase	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score $\geq 22$ auf MADRS und CGI-S $\geq 4$ (beide bei Screening und Studienbeginn).	Therapieresistenz, Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie	Akutphase: 1. Duloxetin 60 mg / 50 % 2. Escitalopram 10 mg / 50 % 3. Placebo	
Pigott 2007 (Akut-) und Extensionsphase	s. Nierenberg 2007, Extensionsphase: Abschließen der Akutphase	s. Nierenberg 2007	Akutphase: s. Nierenberg 2007 Extensionsphase: 1. Duloxetin 60–120 mg / 50–100 % 2. Escitalopram 10–20 mg / 50–100 % 3. Placebo bzw. Wechsel auf Duloxetin oder Escitalopram	
Perahia 2006b	Ambulant, Alter $\geq 18$ Akutphase: Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score $\geq 15$ auf HAMD-17 und CGI-S $\geq 4$ (beide bei Screening und Studienbeginn).	Therapieresistenz, Suizidalität, Gebrauch verschreibungspflichtiger Schmerzmedikamente, <i>nicht stabile Psychotherapie</i>	1. Duloxetin 80 mg / 67 % 2. Duloxetin 120 mg / 100 % 3. Paroxetin 20 mg / 40 % 4. Placebo	
<b>ältere Patienten</b>				
Raskin 2007 / Wise 2007	Ambulant, Alter $\geq 65$ Diagnose: MDD nach DSM-IV, nur Rezidiv, Score $\geq 18$ auf HAMD-17 (bei 1. und 2. Visite), MMSE $\geq 20$ , mit oder ohne leichte Demenz.	<i>Suizidalität</i>	1. Duloxetin 60 mg / 50 % 2. Placebo	

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Duloxetin)

Studie	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien <sup>b</sup>	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent erlaubten Tagesdosis <sup>c</sup>	der maximal
<b>Langzeitstudie (Rückfallprävention)</b>				
Perahia 2006a	Ambulant, Alter $\geq 18$ Akutphase: Diagnose: MDD nach DSM-IV, nur Rezidiv, Score $\geq 18$ auf HAMD-17 und CGI-S $\geq 4$ (beide bei Screening und 2. Visite).  Erhaltungsphase: Score HAMD-17 $\leq 9$ und CGI-S $\leq$ 2, keine MDD nach DSM-IV mehr in den Wochen 10 und 12 der Akutphase.	Therapieresistenz, Suizidalität	Duloxetin 60 mg / 50 %  1. Duloxetin 60 mg / 50 % 2. Placebo	
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Behandlungsart, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, Symptombdauer, Altersbeschränkung und Informationen zu Rezidiv und / oder Ersterkrankung.</p> <p>b: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Therapieresistenz, Suizidalität, Psychotherapie / nicht stabile Psychotherapie und Schmerzsymptomatik.</p> <p>c: Berechnet anhand der maximal in Deutschland zugelassenen Tagesdosis (Quelle: Relevante Fachinformationen).</p> <p>BPI: Brief Pain Inventory, CGI: Clinical Global Impressions Scale, DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MDD: Major Depressive Disorder, MMSE: Mini Mental State Examination, s.: siehe</p>				

## Studienpopulation

Die Zahl der eingeschlossenen Patienten lag in den Studien für Duloxetin zwischen 173 und 684. Insgesamt wurden etwa 5000 Patienten im Rahmen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien in die Behandlungsgruppen randomisiert. Hierbei umfasste die Mehrzahl der Studien zwischen 200 und 400 Patienten.

Alle Studien waren Multicenter-Studien. Neun Akutstudien wurden in den USA, eine in den USA und Puerto Rico, 3 in Europa und eine in Brasilien und Asien durchgeführt. Die Langzeitstudie wurde ebenfalls in mehreren Zentren in Europa durchgeführt. Zu einer Studie gab es keine weiteren Angaben zum Durchführungsland [66].

Die eingeschlossenen Studien unterschieden sich bezüglich der für die Patienten gewählten Ein- und Ausschlusskriterien nicht wesentlich:

Alle Studien wurden mit ambulanten Patienten durchgeführt. Lee 2007 schloss sowohl ambulante als auch stationäre Patienten ein. Das zugelassene Alter der Patienten war zumeist  $\geq 18$  Jahre, 3 Studien schlossen lediglich Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren ein und somit eine ältere Population aus. Eine Studie schloss lediglich ältere Patienten  $\geq 65$  Jahre ein [70,71].

Die Diagnose der Depression wurde in allen Studien anhand des DSM-IV gestellt. Die Patienten wurden mit ähnlichen Mindest-Scores in den Depressions-Skalen (meist HAMD-17  $\geq 15$  und CGI-S  $\geq 4$ , aber auch MADRS  $\geq 20-26$ ) eingeschlossen. Hierbei erfolgte in vielen Fällen ein Ausschluss von Patienten, die diese Mindest-Scores zwar bei Screening, jedoch nicht mehr bei Studienbeginn erfüllten (sich also ohne eine Testbehandlung in ihrer Symptomatik in diesem Zeitraum verbessert hatten). Für den Eintritt in die Erhaltungsphase der Langzeitstudie zur Rückfallprävention mussten die Patienten am Ende der offenen Akutphase einen HAMD-17-Score  $\leq 9$  und CGI-S  $\leq 2$  aufweisen sowie die DSM-IV Diagnose der Depression nicht mehr erfüllen. Zwei Studien schlossen nur Patienten mit einer begleitenden Schmerzsymptomatik anhand eines Mindest-BPI-Scores ein [73,74], eine weitere betrachtete Patienten mit oder ohne leichte Demenz als Einschlusskriterium [70,71].

Einige Studien schlossen ausdrücklich auch Rezidivpatienten ein, 3 sogar ausschließlich Rezidivpatienten. Zum Teil erfolgte die Vorgabe einer vorangegangenen Symptombdauer (12 bzw. 2 Wochen) in den Einschlusskriterien.

Die meistgenannten relevanten Ausschlusskriterien bezogen sich auf vorangehende Therapieresistenz verschiedener Ausprägungen, Suizidalität und Psychotherapie (kompletter Ausschluss oder Ausschluss einer nicht stabilen Psychotherapie).

## **Charakteristika der Studienpopulation**

Das Durchschnittsalter der Patienten, bezogen auf die einzelnen Studienarme, lag zwischen 38 und 52 Jahren, für die Studie mit älteren Patienten bei 73 Jahren. Etwa zwei Drittel der Studienteilnehmer waren Frauen.

Die Durchschnitts-Scores im HAMD-17 zu Studienbeginn, bezogen auf die einzelnen Studienarme, lagen in den Akutstudien zwischen 17 und 23. HAMD-17-Scores können zu einer Einteilung des Schweregrads der Depression herangezogen werden. Hierbei bezeichnet Scores zwischen 9 und 16 eine leichte Depression, zwischen 17 und 24 eine mittelschwere Depression und Scores über 24 eine schwere Depression [77]. Damit entsprach der durchschnittliche HAMD-17-Score bei den Studienpatienten einer mittelschweren Depression. Allerdings wurden in die Studien auch Patienten mit leichter und schwerer Depression eingeschlossen.

Die Prozentanzahl der Studienabbrecher variierte zum Teil erheblich, lag jedoch bei den meisten Studien zwischen 20 und 40 %. Auch bezogen auf die Vergleichsgruppen innerhalb jeder Studie variierte die Anzahl der Studienabbrecher zum Teil erheblich.

Die anderen Charakteristika der Populationen innerhalb der jeweiligen Studien erschienen relativ ausgeglichen und somit als gute Basis für die Vergleichbarkeit der Gruppenergebnisse.



Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Duloxetin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] <sup>b</sup>	Geschlecht w [%]	HAMD-17 zu Studienbeginn <sup>b</sup>	MADRS zu Studienbeginn <sup>b</sup>	Studien- abbrecher N (%)
<b>Akutstudien</b>						
<b>lediglich placebokontrolliert</b>						
Brannan 2005						
Duloxetin 60 mg	141	41 (14)	68	23,4 (3,5)	nicht verwendet	54 <sup>c</sup> (38)
Placebo	141	40 (14)	62	22,4 (3,4)		42 <sup>c</sup> (30)
Brecht 2007						
Duloxetin 60 mg	162	48 (14)	76	nicht verwendet	29,9 (4,5)	41 (25)
Placebo	165	52 (12)	72		29,2 (4,5)	37 (22)
Detke 2002a						
Duloxetin 60 mg	128	41 (13)	66	20,3 (3,4)	nicht verwendet	50 (39)
Placebo	139	41 (15)	71	20,5 (3,4)		47 (34)
Detke 2002b						
Duloxetin 60 mg	123	42 (14)	65	21,4 (4,1)	nicht verwendet	43 (35)
Placebo	122	42 (13)	68	21,1 (3,7)		36 (30)
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>						
Khan 2007						
Duloxetin 60 mg	138	43 (13)	64	21,2 (3,9)	31,6 (3,8)	46 (33) <sup>c</sup>
Escitalopram 10–20 mg	140	42 (13)	59	20,9 (4,0)	31,0 (3,7)	21 (15) <sup>c</sup>
Lee 2007						
Duloxetin 60 mg	238	39 (14)	66	21,1 (4,1)	nicht verwendet	72 (30)
Paroxetin 20 mg	240	38 (15)	74	21,2 (4,0)		57 (24)
Wade 2007						
Duloxetin 60 mg	151	45 (11)	70	22,7 (4,7)	32,1 (4,4)	37 (25) <sup>c</sup>
Escitalopram 20 mg	144	43 (12)	74	22,7 (5,1)	32,5 (4,3)	32 (22) <sup>c</sup>
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>						
Detke 2004						
Duloxetin 80 mg	95	43 (11)	74	19,9 (3,6)	21,8 (5,8)	12 (13)
Duloxetin 120 mg	93	45 (11)	75	20,2 (3,4)	22,1 (6,1)	9 (10)
Paroxetin 20 mg	86	42 (11)	67	20,3 (4,1)	22,3 (6,2)	10 (12)
Placebo	93	44 (12)	74	19,9 (3,6)	21,5 (5,6)	18 (19)
Goldstein 2002						
Duloxetin 40–120	70	42 (11)	63	18,4 (4,0)	22,9 (6,1)	24 (34)
Fluoxetin 20 mg	33	40 (11)	58	17,9 (4,3)	22,6 (6,9)	12 (36)
Placebo	70	41 (13)	69	19,2 (5,0)	24,9 (6,7)	24 (34)

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen (Duloxetin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] <sup>b</sup>	Geschlecht w [%]	HAMD-17 zu Studienbeginn <sup>b</sup>	MADRS zu Studienbeginn <sup>b</sup>	Studien- abbrecher N (%)
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>						
Goldstein 2004						
Duloxetin 80 mg	91	41 (12)	62	17,9 (4,7)	22,2 (6,5)	38 (42) <sup>c</sup>
Paroxetin 20 mg	87	40 (11)	64	17,8 (5,2)	23,3 (7,7)	38 (44) <sup>c</sup>
Placebo	89	40 (13)	64	17,2 (5,1)	22,7 (8,0)	37 (42) <sup>c</sup>
HMAQ-B						
Duloxetin 40–120	82	40 (10)	68	17,8 (5,2)	23,7 (7,0)	25 (30)
Fluoxetin 20 mg	37	40 (13)	62	20,0 (4,6)	25,7 (7,0)	14 (38)
Placebo	75	41 (12)	67	18,3 (5,6)	23,9 (7,4)	31 (41)
HMAT-A						
Duloxetin 80 mg	84	44 (14)	61	17,6 (5,2)	21,2 (7,5)	26 (31) <sup>c</sup>
Paroxetin 20 mg	89	44 (15)	52	18,0 (5,8)	22,3 (8,3)	29 (33) <sup>c</sup>
Placebo	90	43 (14)	66	17,8 (4,7)	22,1 (6,2)	28 (31) <sup>c</sup>
Nierenberg 2007						
Duloxetin 60 mg	273	41 (12)	63	17,6 (4,8)	nicht verwendet	85 (31)
Escitalopram 10 mg	274	43 (13)	68	17,8 (5,1)		66 (24)
Placebo	137	43 (12)	64	17,7 (5,2)		40 (29)
Pigott 2007						
Duloxetin 60–120 mg	273		siehe Nierenberg 2007			169 (62)
Escitalopram 10–20 mg	274					151 (55)
Placebo	137					122 (89)
Perahia 2006b						
Duloxetin 80 mg	93	47 (13)	67	21,3 (3,0)	24,7 (4,9)	10 (11)
Duloxetin 120 mg	103	44 (11)	75	21,4 (4,4)	24,6 (6,4)	13 (13)
Paroxetin 20 mg	97	46 (11)	71	21,0 (3,4)	24,5 (5,2)	11 (11)
Placebo	99	45 (10)	66	20,6 (3,7)	24,1 (5,9)	9 (9)
<b>ältere Patienten</b>						
Raskin 2007 / Wise 2007						
Duloxetin 60 mg	207	73 (6)	60	18,8 (4,8)	nicht verwendet	45 (22)
Placebo	104	73 (6)	58	18,9 (4,5)		24 (23)
<b>Langzeitstudie (Rückfallprävention)</b>						
Perahia 2006a <sup>d</sup>						
Duloxetin 60 mg	136	46 (13)	68	4,9 (2,4)	nicht verwendet	33 (24)
Placebo	142	45 (12)	78	4,6 (2,4)		37 (26)
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>						
a: Zahl der randomisierten Patienten						
b: Angaben als Mittelwert mit Standardabweichung						
c: berechnet						
d: Die Angaben betreffen die Erhaltungsphase (Beginn 12 Wochen nach offener Phase mit Duloxetin)						
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, w: weiblich						

### 5.2.1.2 Studien- und Publikationsqualität

Die Tabelle 16 fasst Informationen zur Studien- bzw. Publikationsqualität der eingeschlossenen Studien zusammen.

Die Randomisierung und die Verdeckung der Zuweisung zu den Behandlungsgruppen (*allocation concealment*) waren in einigen Studien unzureichend beschrieben. Ebenso fehlten zum Teil konkrete Angaben zur Verblindungsmethodik. Die Mehrzahl der Studien berichtete eine Fallzahlplanung. Mit Ausnahme einer Studie waren die Studienabbrecher mit den jeweiligen Abbruchgründen gut beschrieben. Fast alle Studien berichteten von einer Intention-to-Treat(ITT)-Analyse und zeigten keine relevanten Dateninkonsistenzen.

Insgesamt war die Studien- bzw. Publikationsqualität der Mehrzahl der Studien gut. Einige Akutstudien hatten nach der hier vorgenommenen Einschätzung Mängel, die jedoch im Falle einer Korrektur in der Gesamtbetrachtung mit einer nur geringen Wahrscheinlichkeit das Ergebnis verändern würden (leichte Mängel).

Für eine Studie wurde die Studien- und Publikationsqualität als „grob mangelhaft“ eingestuft [75], da sie relevante Differenzen zwischen Publikation und Studienbericht im Hinblick auf die Ergebnisse zum primären Endpunkt aufwies. In der Originalarbeit wurde lediglich die sekundäre Auswertung (MMRM) des primären Endpunkts (HAMD-17 mittlere Änderung) dargestellt. Eine Darstellung der primären Auswertungsstrategie (LOCF) für diesen Endpunkt erfolgte nur für eine nicht der ITT entsprechende Population. Beide Ergebnisdarstellungen zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil von Duloxetin gegenüber Placebo. Somit wurden in der Originalarbeit nur statistisch signifikante Ergebnisse zum primären Endpunkt berichtet, obwohl die eigentliche primäre Auswertung (LOCF) in der ITT-Population ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis lieferte, wie dem Registerbericht / Studienbericht zu entnehmen war. Damit konnte es bei reiner Betrachtung der Originalarbeit zu einer falschen Einschätzung der Ergebnisse kommen. Dies führte zur Einschränkung der Studien- und Publikationsqualität und zur Bewertung „grobe Mängel“.

Tabelle 16: Studien- und Publikationsqualität (Duloxetin)

Kontrolle Studie	Randomisierung / Concealment adäquat	Beschreibung der Verblindungs- methodik <sup>a</sup>	Fallzahl- planung adäquat	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate ITT-Analyse	Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikations- qualität <sup>b</sup>
<b>Akutstudien</b>							
<b>lediglich placebokontrolliert</b>							
Brannan 2005	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	ja / nein <sup>c</sup>	ja	nein	leichte Mängel
Brecht 2007	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	ja	ja / ja	ja	nein	keine Mängel
Detke 2002a	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	ja	ja / ja	ja	ja <sup>d</sup>	leichte Mängel
Detke 2002b	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	ja	ja / ja	ja	nein	keine Mängel
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>							
Khan 2007	unklar / unklar	ja	nein	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Lee 2007	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	ja / ja	ja <sup>e</sup>	nein	keine Mängel
Wade 2007	ja / ja	ja	ja	ja / ja	ja	nein	keine Mängel
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>							
Detke 2004	<i>ja / ja</i>	ja	ja	ja / ja	ja	nein	keine Mängel
Goldstein 2002	<i>unklar / ja</i>	nein	unklar <sup>f</sup>	ja / ja	ja	ja <sup>g</sup>	grobe Mängel <sup>h</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 16 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität (Duloxetin)

Kontrolle Studie	Randomisierung / Concealment adäquat	Beschreibung der Verblindungs- methodik <sup>a</sup>	Fallzahl- planung adäquat	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate ITT-Analyse	Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikations- qualität <sup>b</sup>
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>							
Goldstein 2004	ja / ja	ja	ja	ja / ja	ja	nein	keine Mängel
HMAQ-B	unklar / ja	nein	ja	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
HMAT-A	ja / ja	nein	ja	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Nierenberg 2007	ja / ja	ja	ja	ja / ja	ja <sup>e</sup>	nein	keine Mängel
Pigott 2007	s. Nierenberg 2007	ja	ja <sup>i</sup>	ja / ja	ja	nein	keine Mängel
Perahia 2006b	ja / ja	ja	ja	ja / ja	ja	nein	keine Mängel
<b>ältere Patienten</b>							
Raskin 2007 / Wise 2007	ja / ja	ja	ja	ja / ja	ja	nein	keine Mängel
<b>Langzeitstudie (Rückfallprävention)</b>							
Perahia 2006a	ja / ja	ja	ja	ja / ja	ja	ja <sup>l</sup>	leichte Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 16 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität (Duloxetin)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.*

a: Beschreibung der Verblindung von Patient und Prüfarzt

b: „Leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen würde. Bei „groben Mängeln“ ist die Gesamtaussage der Studie infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

c: Angaben für 2 Patienten fehlen

d: Andere Patientenzahlen beim Parameter „HAMD-17-Reduktion“ im Vergleich Primärpublikation und Studienregisterbericht (n = 139 und 128 versus n = 136 und 123). Die Patientenzahlen in Tabelle 2 der Primärpublikation stimmen nicht mit denen in Tabelle HMBHb.3 des Studienregisterberichts überein.

e: Nichtunterlegenheitsstudie: Per-Protokoll (primäre Auswertung) und ITT-Analyse durchgeführt

f: Keine Angabe zu Signifikanzniveau

g: Bei den in der Publikation Goldstein 2002 angegebenen Ergebnissen zum primären Endpunkt handelte es sich laut Studienbericht / Studienregisterbericht nicht um die primäre Analyse, sondern nur um die sekundäre Auswertungsstrategie; die Ergebnisse zum primären Endpunkt erscheinen damit in der Publikation für Duloxetin als statistisch signifikant gegenüber Placebo, obwohl die primäre Auswertung, nachvollzogen anhand des Studienberichts / Studienregisterberichts ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis darstellte. Im vorliegenden Bericht wurden die korrekten Analysen gemäß Studienplanung verwendet.

h: Grober Mangel aufgrund irreführender Darstellung des primären Endpunkts in der Publikation.

i: Fallzahlplanung allerdings ausgelegt für den primären Studienendpunkt der Akutphase aus Nierenberg 2007.

j: Bezogen auf die Darstellung des Patientenflusses in der Publikation.

HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, ITT: Intention-to-Treat

### **5.2.2 Ergebnisse zu Therapiezielen – Duloxetin**

Im Folgenden werden die jeweiligen Therapieziele gemäß ihrer Definition im Berichtsplan und der jeweils gewählten Operationalisierung (siehe hierzu auch Tabelle 9) dargestellt und evaluiert. Die jeweilige Ergebnisdarstellung konzentrierte sich hierbei (bis auf die Tabellen zur Remission und zum Ansprechen) auf die primäre Auswertungsstrategie der jeweiligen Studie.

Wie bereits unter 5.2.1.1 erwähnt, enthielt der relevante Studienpool 2 Studien, die zwar Therapiezeiten von 6 Monaten aufwiesen, aber dennoch in der Kategorie „Akutstudien“ betrachtet werden. Bei der angewandten Langzeittherapie handelte es sich nicht um eine Rückfallprävention bei Respondern, sondern um eine „Langzeit“-Akuttherapie der kompletten Studienpopulation (Extensionsphase bzw. -therapie). Für beide Studien (Pigott 2007, Wade 2007) wurden konsistent die Ergebnisse zum Ende der 6-monatigen Behandlung extrahiert.

#### **Depression**

Zur Beurteilung der Therapieziele Remission, Änderung der depressiven Symptomatik sowie Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik wurden die in Tabelle 17 dargestellten Skalen berücksichtigt.

Hierbei wurden zunächst primär die Daten für HAMD und MADRS extrahiert, bei fehlenden Daten für diese beiden Skalen sollten der CGI oder etwaige kombinierte Kriterien herangezogen werden. Dies war jedoch für Duloxetin nicht notwendig.

Tabelle 17 zeigt eine Sortierung der Studien nach Komparatoren und stellt auch mehrere Publikationen zu einer Studie getrennt dar, um einen einmaligen Überblick der verfügbaren Daten zu ermöglichen. Insgesamt kann für die Depressionsskalen von einer guten Datenverfügbarkeit ausgegangen werden, da keine erhobenen Daten fehlen (Clayton 2007 stellt lediglich Daten zur sexuellen Dysfunktion und damit nicht zu den anderen Endpunkten dar, welche durch die 2 weiteren Publikationen zur gleichen Studie aber vorliegen).

Tabelle 17: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Depression (Duloxetin)

	Depression		
	HAMD	MADRS	CGI
<b>Akutstudien</b>			
<b>lediglich placebokontrolliert</b>			
Brannan 2005	●	-	●
Brecht 2007	-	●	●
Detke 2002a	●	-	●
Detke 2002b	●	-	●
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>			
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>			
Escitalopram			
Nierenberg 2007 HMCR Akutphase	●	-	●
Pigott 2007 HMCR (Akut-) und Extensionsphase	●	-	●
Clayton 2007 HMCR Akut- und Extensionsphase (sexuelle Dysfunktion)	(●)	-	(●)
Fluoxetin			
Goldstein 2002	●	●	●
HMAQ-B	●	●	●
Paroxetin			
Detke 2004	●	●	●
Goldstein 2004	●	●	●
HMAT-A	●	●	●
Perahia 2006b	●	●	●
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>			
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>			
Escitalopram			
Khan 2007	●	●	●
Wade 2007	●	●	●
Paroxetin			
Lee 2007 F1J-AA-HMCV	●	-	●
<b>spezielle Fragestellungen</b>			
<b>ältere Patienten</b>			
Raskin 2007 HMBV	●	-	●
Wise 2007 HMBV	●	-	●
<b>Langzeitstudie (Rückfallprävention)</b>			
Perahia 2006a	●	-	●
<p>■: Daten stammen hauptsächlich aus den Studienberichten der Hersteller.                      (●): Daten erhoben aber nicht berichtet                      ●: Daten berichtet                      CGI: Clinical Global Impression, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</p>			



### **5.2.2.1 Remission**

#### **Hamilton Depression (Rating) Scale (HAMD(-17))**

Wie Tabelle 17 zu entnehmen ist wurden in fast allen Studien zur Akuttherapie HAMD-Daten erhoben. Lediglich eine Studie verwendete ausschließlich MADRS. Hierbei wurde die Remissionsrate konsistent anhand des HAMD-17-Scores mit 17 Items gemessen. Für eine detaillierte Beschreibung der Skala siehe Anhang E.

Die jeweiligen Definitionen der Remission sind Tabelle 18 zu entnehmen. Zusammenfassend wurde in allen Akutstudien eine Remission angenommen, wenn zum Studienende der HAMD-17-Score maximal 7 betrug. Mit Remission wurde damit eine weitgehende Symptombefreiheit bezeichnet. Die Auswertungen zur Remission wurden jeweils am Ende der Studie bzw. mit den Ergebnissen der letzten verfügbaren Messung vorgenommen.

#### **Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)**

In 9 Studien zur Akuttherapie wurden MADRS-Daten erhoben, wobei in allen Studien bis auf eine zusätzlich auch HAMD-Daten vorlagen (siehe Tabelle 17). Für eine detaillierte Beschreibung der Skala siehe Anhang E.

Die Remissionsdefinitionen sind in Tabelle 18 dargestellt. In 3 Akutstudien wurde ein Remissionskriterium für MADRS definiert. Hierbei wurde eine Remission angenommen, wenn zum Studienende der MADRS-Score maximal 10 bzw. 12 betrug. Mit Remission wurde damit eine weitgehende Symptombefreiheit bezeichnet. Die Auswertungen zur Remission wurden jeweils am Ende der Studie bzw. mit den Ergebnissen der letzten verfügbaren Messung vorgenommen.

#### **Ergebnisse der Einzelstudien – Remission**

Um einen vollständigen Überblick der Basisdaten zum Parameter Remission zu ermöglichen, sind in Tabelle 19 und Tabelle 20 die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Die zusammenfassende Betrachtung der Meta-Analysen zur Remission erfolgt nach diesen Tabellen.

Tabelle 18: Definitionen für Remission, Ansprechen und Rückfall (Duloxetin)

Studie	Definition Remission <sup>a</sup>	Definition Ansprechen (Response) <sup>a,b</sup>
<b>Akutstudien</b>		
<b>lediglich placebokontrolliert</b>		
Brannan 2005	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
Brecht 2007	MADRS ≤ 12 Post-hoc: MADRS ≤ 10 MADRS ≤ 8	50 % Reduktion im MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn
Detke 2002a	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
Detke 2002b	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>		
Khan 2007	MADRS ≤ 10 HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn 50 % Reduktion im HAMD24-Gesamtscore von Studienbeginn (CGI-I-Score ≤ 2)
Lee 2007	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
Wade 2007	MADRS ≤ 12 Post-hoc: HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn Post-hoc: 50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>		
Detke 2004	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
Goldstein 2002	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
Goldstein 2004	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
HMAQ-B	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
HMAT-A	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
Nierenberg 2007	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
Pigott 2007	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
Perahia 2006b	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
<b>ältere Patienten</b>		
Raskin 2007 Wise 2007	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn

(Fortsetzung)

Tabelle 18 (Fortsetzung): Definitionen für Remission, Ansprechen und Rückfall (Duloxetin)

<b>Studie</b>	<b>Definition Remission<sup>a</sup></b>	<b>Definition Ansprechen (response)<sup>a</sup></b>
<b>Langzeitstudie (Rückfallprophylaxe)</b>		
<b>Definition Rückfall (relapse)</b>		
Perahia 2006a	nicht relevant für Erhaltungsphase	CGI-S Score Aufnahme von $\geq 2$ im Vergleich zu Studienbeginn für 2 konsekutive Visiten UND Erfüllung der MINI-Kriterien für MDD
<p>a: Definitionen für die in der vorliegenden Nutzenbewertung verwendeten Parameter. Die Versionen der jeweiligen Skalen (z. B. HAMD) sind angegeben, soweit sie den vorliegenden Daten zu entnehmen waren.</p> <p>b: Daten zu Ansprechen, die ausschließlich auf dem CGI beruhten, wurden nicht verwendet.</p> <p>CGI: Clinical Global Impression, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MDD: Major Depressive Disorder, MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview (entsprechend den DSM IV-Kriterien)</p>		

Tabelle 19: Remissionsraten im HAMD-17 (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	LOCF-Auswertung			MMRM-Auswertung			
		Remissionsrate <sup>b</sup> N (%)	Behandlungsunterschied p-Wert		Auswertung <sup>c</sup>	geschätzte Remissionsrate <sup>b</sup> (%)	Behandlungsunterschied p-Wert	
			Placebo-Kontrolle	Aktiv-Kontrolle			Placebo-Kontrolle	Aktiv-Kontrolle
<b>Akutstudien</b>								
<b>lediglich placebokontrolliert</b>								
Brannan 2005								
Duloxetin 60 mg	132	n. g. (23)	0,887		2	35	0,715	
Placebo	136	n. g. (24)				32		
Detke 2002a								
Duloxetin 60 mg	123	39 (32)	0,212		1 <sup>d</sup>	43	0,064	
Placebo	136	33 (24)				28		
Detke 2002b								
Duloxetin 60 mg	121	38 (31)	0,003		2	44	< 0,001	
Placebo	115	17 (15)				16		
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>								
Khan 2007								
Duloxetin 60 mg	126	n. g. (35)	„n. s.“		1	keine MMRM-Auswertung durchgeführt		-
Escitalopram 10–20 mg	136	n. g. (41)						
Lee 2007								
Duloxetin 60 mg	238	117 (49)	0,855		1	keine MMRM-Auswertung durchgeführt		-
Paroxetin 20 mg	240	121 (50)						
Wade 2007								
Duloxetin 60 mg	146	n. g. (60) <sup>e</sup>	„n. s.“ <sup>f</sup>		1	keine MMRM-Auswertung durchgeführt		-
Escitalopram 20 mg	141	n. g. (67) <sup>e</sup>						

(Fortsetzung)

Tabelle 19 (Fortsetzung): Remissionsraten im HAMD-17 (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	LOCF-Auswertung				MMRM-Auswertung			
		Remissionsrate <sup>b</sup> N (%)	Behandlungsunterschied p-Wert		Auswertung <sup>c</sup>	geschätzte Remissionsrate <sup>b</sup> (%)	Behandlungsunterschied p-Wert		Auswertung <sup>c</sup>
			Placebo-Kontrolle	Aktiv-Kontrolle			Placebo-Kontrolle	Aktiv-Kontrolle	
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>									
Detke 2004									
Duloxetin 80 mg	93	43 (46)	0,034	0,764	1	51	< 0,01	n. g.	2 <sup>g</sup>
Duloxetin 120 mg	93	48 (52)	0,004	0,297		58	< 0,001	n. g.	
Paroxetin 20 mg	85	37 (44)	0,086			47	< 0,05		
Placebo	93	28 (30)				30			
Goldstein 2002									
Duloxetin 40–120 g	68	29 (43)	0,072	0,279	1	56	0,022	„n. s.“	2
Fluoxetin 20 mg	33	10 (30)	0,815			30	„n. s.“		
Placebo	66	18 (27)				32			
Goldstein 2004									
Duloxetin 80 mg	86	43 (50)	0,008	0,091	1	57 <sup>h</sup>	≤ 0,01	≤ 0,05	2 <sup>g</sup>
Paroxetin 20 mg	84	31 (37)	0,334			34 <sup>h</sup>	„n. s.“		
Placebo	88	26 (30)				26 <sup>h</sup>			
HMAQ-B									
Duloxetin 40–120 mg	81	32 (40)	0,233	0,410	1	n. g.	n. g.	n. g.	2
Fluoxetin 20 mg	37	11 (30)	1,00			n. g.	n. g.		
Placebo	72	21 (29)				n. g.			

(Fortsetzung)

Tabelle 19 (Fortsetzung): Remissionsraten im HAMD-17 (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	LOCF-Auswertung				MMRM-Auswertung			
		Remissionsrate <sup>b</sup> N (%)	Behandlungsunterschied p-Wert		Auswertung <sup>c</sup>	geschätzte Remissionsrate <sup>b</sup> (%)	Behandlungsunterschied p-Wert		Auswertung <sup>c</sup>
			Placebo-Kontrolle	Aktiv-Kontrolle			Placebo-Kontrolle	Aktiv-Kontrolle	
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>									
HMAT-A									
Duloxetin 80 mg	81	23 (28)	0,281	0,327	1	n. g.	n. g.	n. g.	2
Paroxetin 20 mg	87	31 (36)	0,029			n. g.			
Placebo	89	18 (20)							
Nierenberg 2007 (Akutphase)									
Duloxetin 60 mg	262 <sup>i</sup>	98 <sup>i</sup> (37) <sup>j</sup>	„n. s.“ <sup>ef</sup>	0,26 <sup>f,i</sup>	2	40	„n. s.“	0,25 <sup>i</sup>	1
Escitalopram 10 mg	267 <sup>i</sup>	86 <sup>i</sup> (32) <sup>j</sup>	„n. s.“ <sup>ef</sup>			33	„n. s.“		
Placebo	137	n. g. (27) <sup>j</sup>				28			
Pigott 2007 (Akut-) und Extensionsphase									
Duloxetin 60–120 mg	262	124 (47) <sup>j</sup>	n. g.	0,51	2	70	n. g.	0,44	1
Escitalopram 10–20 mg	267	133 (50) <sup>j</sup>	n. g.			75	n. g.		
Placebo	137	n. g. (n. g.) <sup>j</sup>				n. g.			
Perahia 2006b									
Duloxetin 80 mg	93	41 (44)	0,140	1,00	1	49	0,036	n. g.	2
Duloxetin 120 mg	102	41 (40)	0,380	0,669		45	„n. s.“	n. g.	
Paroxetin 20 mg	97	42 (43)	0,186			48	„n. s.“		
Placebo	99	33 (33)				33			

(Fortsetzung)

Tabelle 19 (Fortsetzung): Remissionsraten im HAMD-17 (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	LOCF-Auswertung			MMRM-Auswertung			
		Remissionsrate <sup>b</sup> N (%)	Behandlungsunterschied p-Wert		geschätzte Remissionsrate <sup>b</sup> (%)	Behandlungsunterschied p-Wert		Auswertung <sup>c</sup>
			Placebo- Kontrolle	Aktiv- Kontrolle		Placebo- Kontrolle	Aktiv- Kontrolle	
<b>ältere Patienten</b>								
Raskin 2007								
Wise 2007								
Duloxetin 60 mg	201	55 (27)	0,014		1	keine MMRM-Auswertung durchgeführt		-
Placebo	102	15 (15)						
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Zahl der Patienten in Auswertung</p> <p>b: Wenn nicht anders angegeben: Daten zur HAMD-Remissionsdefinition aus Tabelle 18</p> <p>c: 1 = primäre Auswertungsstrategie, 2 = nachgeordnete Auswertungsstrategie</p> <p>d: diskrepante Angaben zur primären Analyse in der zugehörigen Publikation</p> <p>e: Die Definition und Analyse von Remission anhand der HAMD-Skala erfolgte post hoc.</p> <p>f: logistische Regression</p> <p>g: Post-hoc-Analyse</p> <p>h: aus Abbildung geschätzt</p> <p>i: Angabe aus Pigott 2007</p> <p>j: Die Angaben beziehen sich auf 262 Duloxetin- und 267 Escitalopram-Patienten.</p> <p>HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet; n. s.: nicht signifikant</p>								

Tabelle 20: Remissionsraten in der MADRS (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	LOCF			MMRM		
		Remissions- rate <sup>b</sup> N (%)	Behandlungs- unterschied p-Wert	Auswer- tung <sup>c</sup>	geschätzte Remissions- rate <sup>b</sup> (%)	Behandlungs- unterschied p-Wert	Auswer- tung <sup>c</sup>
<b>Akutstudien</b>							
<b>lediglich placebokontrolliert</b>							
Brecht 2007							
Duloxetin 60 mg	156	82 (53) <sup>d</sup>	< 0,001	1	keine MMRM-Auswertung durchgeführt		-
Placebo	159	46 (29) <sup>d</sup>					
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>							
Khan 2007							
Duloxetin 60 mg	126	n. g. (38)	„n. s.“	1	keine MMRM-Auswertung durchgeführt		-
Escitalopram 10–20 mg	136	n. g. (44)					
Wade 2007							
Duloxetin 60 mg	146	102 (70)	„n. s.“	1	keine MMRM-Auswertung durchgeführt		-
Escitalopram 20 mg	141	103 (73)					
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>							
Detke 2004							
Duloxetin 80 mg			MADRS angewendet, aber kein Remissionskriterium definiert				
Duloxetin 120 mg							
Paroxetin 20 mg							
Placebo							
Goldstein 2002							
Duloxetin 40–120 mg			MADRS angewendet, aber kein Remissionskriterium definiert				
Fluoxetin 20 mg							
Placebo							
Goldstein 2004							
Duloxetin 80 mg			MADRS angewendet, aber kein Remissionskriterium definiert				
Paroxetin 20 mg							
Placebo							
HMAQ-B							
Duloxetin 40–120 mg			MADRS angewendet, aber kein Remissionskriterium definiert				
Fluoxetin 20 mg							
Placebo							
HMAT-A							
Duloxetin 80 mg			MADRS angewendet, aber kein Remissionskriterium definiert				
Paroxetin 20 mg							
Placebo							

(Fortsetzung)



Tabelle 20 (Fortsetzung): Remissionsraten in der MADRS (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	LOCF			MMRM		
		Remissions- rate <sup>b</sup> N (%)	Behandlungs- unterschied p-Wert	Auswer- tung <sup>c</sup>	geschätzte Remissions- rate <sup>b</sup> (%)	Behandlungs- unterschied p-Wert	Auswer- tung <sup>c</sup>
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>							
Perahia 2006b Duloxetin 80 mg Duloxetin 120 mg Paroxetin 20 mg Placebo		MADRS angewendet, aber kein Remissionskriterium definiert					
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Zahl der Patienten in Auswertung</p> <p>b: Wenn nicht anders angegeben: Daten zur MADRS-Remissionsdefinition aus Tabelle 18</p> <p>c: 1 = primäre Auswertungsstrategie, 2 = nachgeordnete Auswertungsstrategie</p> <p>d: Remission definiert als MADRS-Score von höchstens 12 zum Endpunkt</p> <p>e: logistische Regression</p> <p>LOCF: Last Observation Carried Forward, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. s.: nicht signifikant</p>							

## Ergebnisse der Meta-Analysen – Remission

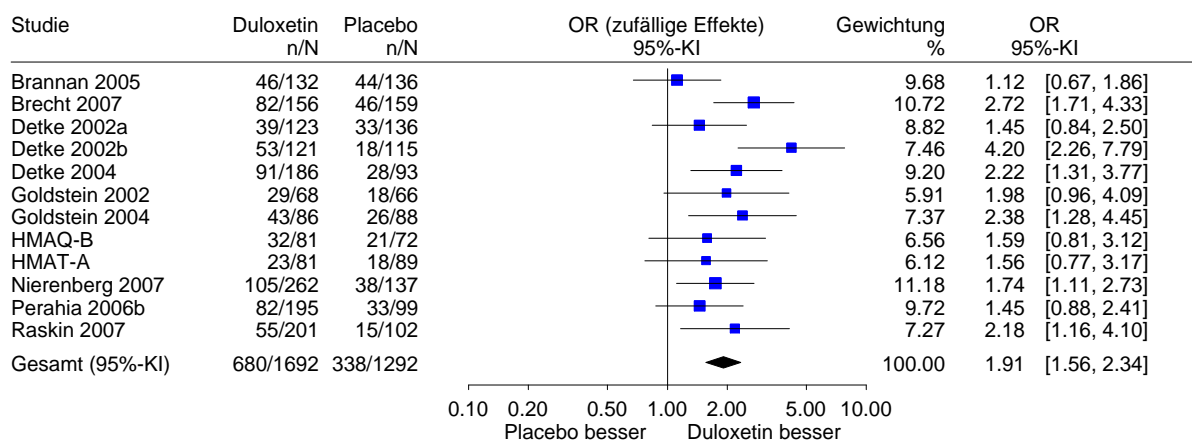
Abbildung 4 bis Abbildung 9 zeigen die Meta-Analysen zur Zielgröße Remission. Den dargestellten Ergebnissen liegen folgende methodische Überlegungen zugrunde: Es wurden zunächst 2 relevante Studienpools für diese Analysen identifiziert (Gesamtheit der Akutstudien bis 9 Wochen; 2 Akutstudien mit einer Laufzeit von 6 Monaten). Hierbei wurde die Studie mit älteren Patienten in den „Kurzzeit“-Gesamtpool miteinbezogen. Anhand dieser beiden Studienpools wurden nun die aufgrund der Vergleichssubstanzen möglichen Meta-Analysen durchgeführt. Es resultierten:

- eine Analyse vs. Placebo (nur „Kurzzeit“-Akutstudien, da nur eine der beiden „Langzeit“-Akutstudien placebokontrolliert war und ohnehin keine Ergebnisse hierzu berichtet wurden)
- eine Analyse vs. SSRI (die einzige Komparator-Wirkstoffklasse)
- 4 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz (inklusive einer Analyse für den „Langzeit“-Pool)

Somit waren alle Einzelstudienergebnisse (bis auf den o. g. Placebo-Arm) in Meta-Analysen enthalten.

Die Ergebnisse der beiden relevanten Skalen HAMD und MADRS wurden für dieses dichotome Outcome in einem Pool zusammengefasst, sodass keine Differenzierung nach Skalen mehr notwendig war. Lagen in einer Studie Ergebnisse zu beiden Skalen vor wurden die HAMD-Daten verwendet. Außerdem wurden nur die Ergebnisse der primären Auswertungsstrategie jeder Studie (LOCF oder MMRM) berücksichtigt. Beinhaltete eine Studie mehr als einen Studienarm zu einer Substanz, wurden die vorhandenen Dosisarme zusammengefasst.

Remission  
Duloxetin vs. Placebo

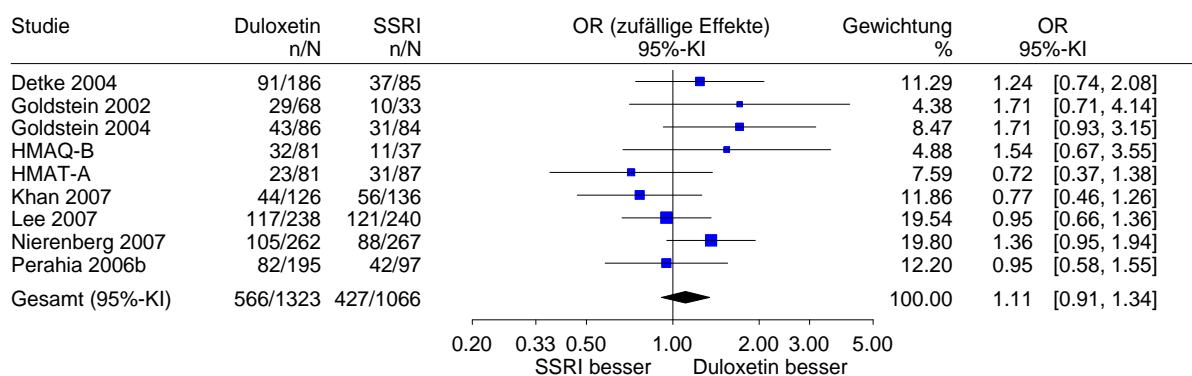


Heterogenität:  $Q=16.62$ ,  $df=11$  ( $p=0.120$ ),  $I^2=33.8\%$   
Gesamteffekt: Z Score=6.31 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.042$

Abbildung 4: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Remission  
Duloxetin vs. SSRI

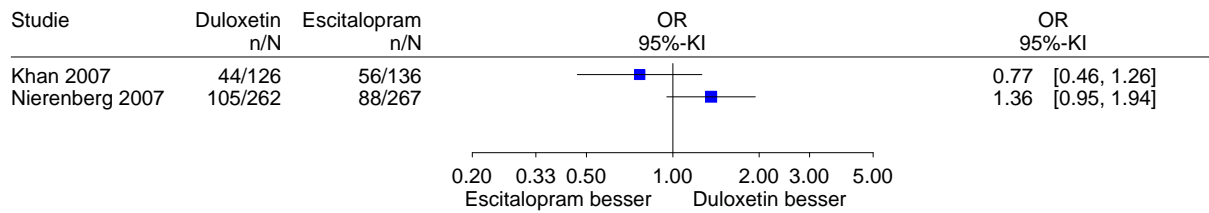


Heterogenität:  $Q=9.8$ ,  $df=8$  ( $p=0.279$ ),  $I^2=18.4\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.05 ( $p=0.295$ ),  $\tau^2=0.016$

Abbildung 5: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Remission  
Duloxetine vs. Escitalopram

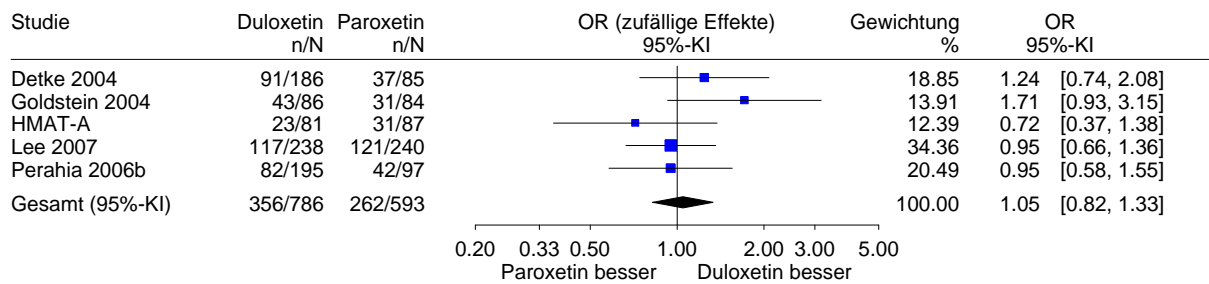


Heterogenität:  $Q=3.35$ ,  $df=1$  ( $p=0.067$ ),  $I^2=70.2\%$

Abbildung 6: Meta-Analyse Remission, Duloxetine vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Remission  
Duloxetine vs. Paroxetin

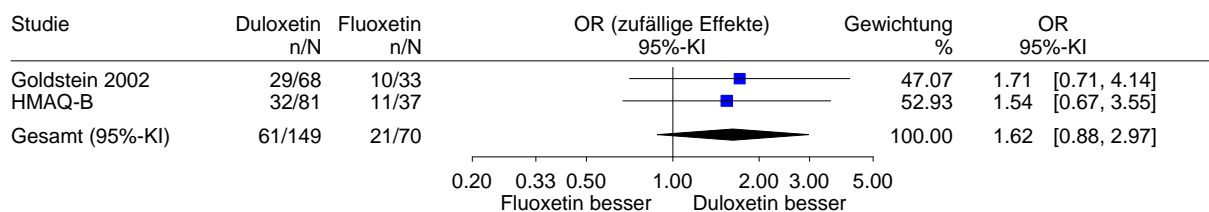


Heterogenität:  $Q=4.61$ ,  $df=4$  ( $p=0.330$ ),  $I^2=13.2\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.38 ( $p=0.704$ ),  $\tau^2=0.010$

Abbildung 7: Meta-Analyse Remission, Duloxetine vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

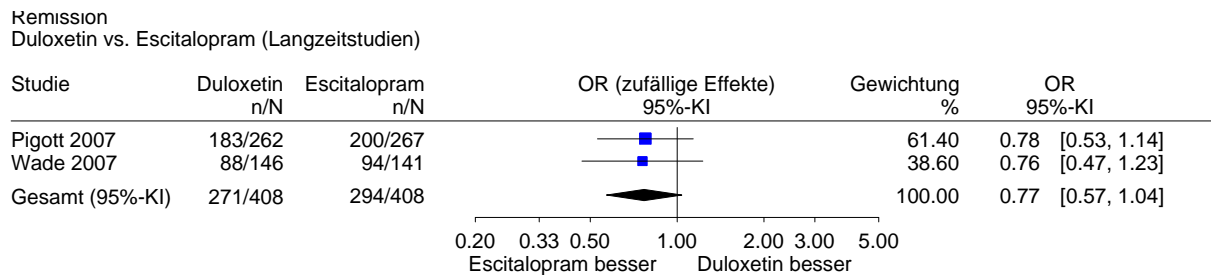
Remission  
Duloxetine vs. Fluoxetin



Heterogenität:  $Q=0.03$ ,  $df=1$  ( $p=0.869$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.56 ( $p=0.119$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 8: Meta-Analyse Remission, Duloxetine vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus



Heterogenität:  $Q=0.01$ ,  $df=1$  ( $p=0.942$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-1.72$  ( $p=0.086$ ),  $\tau^2=0.000$

#### Abbildung 9: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Die Meta-Analyse in Abbildung 4 stellt den Vergleich von Duloxetin und Placebo für die Remission dar. Es zeigte sich ein klarer Effekt zugunsten von Duloxetin anhand eines statistisch signifikanten Ergebnisses. Insgesamt gründete dieses Resultat auf einer insgesamt als homogen einzuschätzenden Datenbasis. Die Betrachtung der Ergebnisse einzelner, spezieller Studiengruppen (jüngere vs. ältere Patienten, Studien mit hohen / niedrigen Dosierungen, fixes vs. flexibles Dosierungsschema) ließ keine Abweichungen erkennen, welche eine weitere und eingehendere Analyse dieses Ergebnisses nötig gemacht hätten.

Der Vergleich von Duloxetin und SSRI (Abbildung 5) erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied bei niedriger Heterogenität. Der anschließend durchgeführte Vergleich von Duloxetin mit den einzelnen SSRI zeigte für keine der Einzelsubstanzen einen statistisch signifikant unterschiedlichen Effekt (Abbildung 6 bis Abbildung 8). Weder für Paroxetin noch für Fluoxetin wurde bei niedriger Heterogenität im Vergleich zu Duloxetin ein statistisch signifikanter Unterschied in der Remissionsrate beobachtet. Der Vergleich von Duloxetin und Fluoxetin zeigte konsistent numerisch höhere Remissionsraten unter Duloxetin, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant. In den beiden in diese Meta-Analyse eingegangenen Studien wurde Fluoxetin bezogen auf die zugelassene Höchstdosierung im Vergleich zu Duloxetin relativ niedriger dosiert (zur Vergleichbarkeit der Dosierungen siehe 5.2.1.1). Das Ergebnis für Escitalopram hatte aufgrund gegenläufiger Ergebnisse der beiden Einzelstudien eine zu hohe Heterogenität, um eine Aussage über den Gesamtpool treffen zu können. Die Unterschiede in den Remissionsraten waren jedoch für beide Einzelstudien im Vergleich Escitalopram und Duloxetin nicht statistisch signifikant (Abbildung 6). Hierbei ist auch zu beachten, dass das in einer dieser 2 Studien numerisch schlechtere Ergebnis für Duloxetin (Khan 2007) durch die, bezogen auf die zugelassene Höchstdosierung, relativ niedrigere Dosierung beeinflusst sein könnte (zur Vergleichbarkeit der Dosierungen siehe 5.2.1.1). Insgesamt blieb der Effekt aber unklar. In Abbildung 9 schließlich wird die Analyse der beiden „Langzeit“-Akutstudien gegen Escitalopram

dargestellt. Auch diese Studien mit einer Dauer von 6 Monaten zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Remissionsrate zwischen Duloxetin und Escitalopram.

Somit ergab sich für die Zielgröße Remission in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin. Der Vergleich von Duloxetin mit den SSRI Escitalopram, Paroxetin und Fluoxetin zeigte jedoch keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin. Dieses Ergebnis für Escitalopram „Kurzzeit“-Akutstudien zeigte sich auch in der „Langzeit“-Akuttherapie.

### **5.2.2.2 Änderung der depressiven Symptomatik**

#### **Ansprechen (Response)**

##### **Hamilton Depression (Rating) Scale (HAMD)**

Für alle Akutstudien mit HAMD-Erhebung (lediglich eine Studie verwendete nur MADRS) wurden Response-Daten auf Basis dieser Skala berechnet. Eine Response (Ansprechen auf die Behandlung) wurde mit Ausnahme einer Studie (Khan 2007) in allen Studien angenommen, wenn zum Studienende der HAMD-17-Score (Khan 2007: HAMD-24) um mindestens 50 % verringert war (siehe Tabelle 18).

In allen Akutstudien wurde die Ansprechraten auf der Basis einer LOCF-Auswertung errechnet, wobei ebenfalls MMRM-Auswertungen vorlagen. Die Wahrscheinlichkeiten einer Response in der MMRM-Auswertung unterschieden sich teilweise erheblich von den Ansprechraten auf Basis der LOCF-Auswertungen. In diesem Bericht wurden die primär definierten Analysen berücksichtigt, soweit Daten für sie vorlagen.

##### **Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)**

Die jeweiligen Definitionen der Response für MADRS-Daten sind Tabelle 18 zu entnehmen. Zusammenfassend wurde in 3 Akutstudien ein Responsekriterium für MADRS definiert. Eine Response (Ansprechen auf die Behandlung) wurde angenommen, wenn zum Studienende der MADRS-Score um mindestens 50 % verringert war.

#### **Ergebnisse der Einzelstudien – Ansprechen**

Ein vollständiger Überblick der Daten zum Parameter Ansprechen ist Tabelle 21 und Tabelle 22 zu entnehmen (Ergebnisse der Einzelstudien). Die Betrachtung der Meta-Analysen zum Ansprechen erfolgt nach den o. g. Tabellen.

Für die Akutbehandlung über 6 Monate konnte keine Meta-Analyse der Ansprechraten durchgeführt werden, weil für eine der beiden „Langzeit“-Akutstudien nur sehr limitierte Daten vorlagen. In der Studie von Wade 2007 fand sich die Angabe, der Gruppenunterschied

bezüglich des Ansprechens sei zwischen Duloxetin und Escitalopram nicht statistisch signifikant. Dies konnte anhand der vergleichbaren Prozentwerte nachvollzogen werden.

Pigott 2007 berichtete ebenfalls einen nicht statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen Duloxetin und Escitalopram. Werte wurden nicht angegeben.

Tabelle 21: Ansprechraten im HAMD (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	LOCF-Auswertung				MMRM-Auswertung			
		Ansprechraten <sup>b</sup> N (%)	Behandlungsunterschied p-Wert		Auswertung <sup>c</sup>	geschätzte Ansprechraten <sup>b</sup> (%)	Behandlungsunterschied p-Wert		Auswertung <sup>c</sup>
			Placebo- kontrolle	Aktiv- kontrolle			Placebo- Kontrolle	Aktiv- Kontrolle	
<b>Akutstudien</b>									
<b>lediglich placebokontrolliert</b>									
Brannan 2005									
Duloxetin 60 mg	132	n. g. (42)	0,901		2	56	0,506		1
Placebo	136	n. g. (40)				51			
Detke 2002a									
Duloxetin 60 mg	123	62 (50)	0,017		1 <sup>d</sup>	65	0,004		2 <sup>d</sup>
Placebo	136	48 (35)				42			
Detke 2002b									
Duloxetin 60 mg	121	55 (45)	< 0,001		2	62	< 0,001		1
Placebo	115	27 (23)				29			
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>									
Khan 2007									
Duloxetin 60 mg	126	n. g. (52)	„n. s.“		1	unklar, ob MMRM-Auswertung durchgeführt			-
Escitalopram 10–20 mg	136	n. g. (61)							
Lee 2007									
Duloxetin 60 mg	238	144 (61)	0,296		1	keine MMRM-Auswertung durchgeführt			-
Paroxetin 20 mg	240	157 (65)							
Wade 2007									
Duloxetin 60 mg	146	n. g. (73) <sup>e</sup>	„n. s.“		1	keine MMRM-Auswertung durchgeführt			-
Escitalopram 20 mg	141	n. g. (77) <sup>e</sup>							

(Fortsetzung)

Tabelle 21 (Fortsetzung): Ansprechraten im HAMD (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	LOCF-Auswertung				MMRM-Auswertung			
		Ansprechrate <sup>b</sup> N (%)	Behandlungsunterschied p-Wert		Auswertung <sup>c</sup>	geschätzte Ansprechrate <sup>b</sup> (%)	Behandlungsunterschied p-Wert		Auswertung <sup>c</sup>
			Placebo-Kontrolle	Aktiv-Kontrolle			Placebo-Kontrolle	Aktiv-Kontrolle	
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>									
Detke 2004									
Duloxetin 80 mg	93	60 (65)	0,008	0,195	1	70	0,005	n. g.	2
Duloxetin 120 mg	93	66 (71)	< 0,001	0,737		77	< 0,001	n. g.	
Paroxetin 20 mg	85	63 (74)	< 0,001			82	< 0,001		
Placebo	93	41 (44)				47			
Goldstein 2002									
Duloxetin 40–120 mg	68	33 (49)	0,167	0,834	1	64	„n. s.“	„n. s.“	2
Fluoxetin 20 mg	33	15 (45)	0,393			52	„n. s.“		
Placebo	66	24 (36)				48			
Goldstein 2004									
Duloxetin 80 mg	86	44 (51)	0,009	0,170	1	59	≤ 0,01	n. g.	2
Paroxetin 20 mg	84	34 (40)	0,204			52	≤ 0,05		
Placebo	88	27 (31)				30			
HMAQ-B									
Duloxetin 40–120 mg	81	40 (49)	0,254	0,429	1	n. g.	n. g.	n. g.	2
Fluoxetin 20 mg	37	15 (41)	1,00			n. g.	n. g.		
Placebo	72	28 (39)				n. g.			

(Fortsetzung)



Tabelle 21 (Fortsetzung): Ansprechraten im HAMD (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	LOCF-Auswertung				MMRM-Auswertung			
		Ansprechrate <sup>b</sup> N (%)	Behandlungsunterschied p-Wert		Auswertung <sup>c</sup>	geschätzte Ansprechrate <sup>b</sup> (%)	Behandlungsunterschied p-Wert		Auswertung <sup>c</sup>
			Placebo-Kontrolle	Aktiv-Kontrolle			Placebo-Kontrolle	Aktiv-Kontrolle	
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>									
HMAT-A									
Duloxetin 80 mg	81	28 (35)	0,319	0,269	1	unklar, ob MMRM-Auswertung durchgeführt			-
Paroxetin 20 mg	87	38 (44)	0,027						
Placebo	89	24 (27)							
Nierenberg 2007 (Akutphase)									
Duloxetin 60 mg	273	n. g. (43)	0,044 <sup>f</sup>	n. g.	2	49	„n. s.“	„n. s.“	1
Escitalopram 10 mg	274	n. g. (41)	0,082 <sup>f</sup>			45	„n. s.“		
Placebo	137	n. g. (32)				37			
Pigott 2007 (Akut-) und Extensionsphase									
Duloxetin 60–120 mg	n. g.				2			„n. s.“	1
Escitalopram 10–20 mg	n. g.								
Placebo	n. g.								
Perahia 2006b									
Duloxetin 80 mg	93	60 (65)	0,080	0,654	1	69	0,05	n. g.	2
Duloxetin 120 mg	102	69 (68)	0,022	0,375		74	0,006	n. g.	
Paroxetin 20 mg	97	59 (61)	0,199			67	0,085		
Placebo	99	51 (52)				54			

(Fortsetzung)

Tabelle 21 (Fortsetzung): Ansprechraten im HAMD (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	LOCF-Auswertung			MMRM-Auswertung			
		Ansprechrate <sup>b</sup> N (%)	Behandlungsunterschied p-Wert		geschätzte Ansprechrate <sup>b</sup> (%)	Behandlungsunterschied p-Wert		Auswertung <sup>c</sup>
			Placebo-Kontrolle	Aktiv-Kontrolle		Placebo-Kontrolle	Aktiv-Kontrolle	
<b>ältere Patienten</b>								
Raskin 2007								
Wise 2007								
Duloxetin 60 mg	201	75 (37)	< 0,001	1	keine MMRM-Auswertung durchgeführt		-	
Placebo	102	19 (19)						
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Zahl der Patienten in Auswertung</p> <p>b: Wenn nicht anders angegeben: Daten zur HAMD-Responsedefinition und Version aus Tabelle 18.</p> <p>c: 1 = primäre Auswertungsstrategie, 2 = nachgeordnete Auswertungsstrategie</p> <p>d: Diskrepante Angaben zur primären Analyse in der zugehörigen Publikation</p> <p>e: Die Definition und Analyse von Response anhand der HAMD-Skala erfolgte post hoc.</p> <p>f: Logistische Regression</p> <p>HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet; n. s.: nicht signifikant</p>								

Tabelle 22: Ansprechraten in der MADRS (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	LOCF			MMRM		
		Ansprec hrate <sup>b</sup> N (%)	Behandlungs- unterschied p-Wert	Auswer- tung <sup>c</sup>	geschätzte Ansprech- rate <sup>b</sup> (%)	Behandlungs- unterschied p-Wert	Auswer- tung <sup>c</sup>
<b>Akutstudien</b>							
<b>lediglich placebokontrolliert</b>							
Brecht 2007							
Duloxetin 60 mg	156	86 (55)	0,0003	1	keine MMRM-Auswertung durchgeführt	-	
Placebo	159	56 (35)					
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>							
Khan 2007							
Duloxetin 60 mg	126	n. g. (50)	< 0,05	1	unklar, ob MMRM- Auswertung durchgeführt	-	
Escitalopram 10–20 mg	136	n. g. (68)					
Wade 2007							
Duloxetin 60 mg	146	112 (77)	„n. s.“ <sup>dd</sup>	1	keine MMRM-Auswertung durchgeführt	-	
Escitalopram 20 mg	141	115 (82)					
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>							
Detke 2004							
Duloxetin 80 mg		MADRS angewendet, aber kein Ansprechkriterium definiert					
Duloxetin 120 mg							
Paroxetin 20 mg							
Placebo							
Goldstein 2002							
Duloxetin 40–120 g		MADRS angewendet, aber kein Ansprechkriterium definiert					
Fluoxetin 20 mg							
Placebo							
Goldstein 2004							
Duloxetin 80 mg		MADRS angewendet, aber kein Ansprechkriterium definiert					
Paroxetin 20 mg							
Placebo							
HMAQ-B							
Duloxetin 40–120 mg		MADRS angewendet, aber kein Ansprechkriterium definiert					
Fluoxetin 20 mg							
Placebo							
HMAQ-A							
Duloxetin 80 mg		MADRS angewendet, aber kein Ansprechkriterium definiert					
Paroxetin 20 mg							
Placebo							
Perahia 2006b							
Duloxetin 80 mg		MADRS angewendet, aber kein Ansprechkriterium definiert					
Duloxetin 120 mg							
Paroxetin 20 mg							
Placebo							

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (Fortsetzung): Ansprechraten in der MADRS (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.*

a: Zahl der Patienten in Auswertung

b: Wenn nicht anders angegeben: Daten zur MADRS-Responsedefinition aus Tabelle 18

c: 1 = primäre Auswertungsstrategie, 2 = nachgeordnete Auswertungsstrategie

d: Logistische Regression

LOCF: Last Observation Carried Forward, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. s.: nicht signifikant

## Ergebnisse der Meta-Analysen – Ansprechen

Abbildung 10 bis Abbildung 14 zeigen die Meta-Analysen zur Zielgröße Ansprechen. Es galten hierbei die gleichen methodischen Annahmen wie bereits für die Remission beschrieben (Pool der „Kurzzeit“ und „Langzeit“-Akutstudien; Studie mit älteren Patienten in den „Kurzzeit“-Gesamtpool miteinbezogen). Es resultierten folgende Meta-Analysen:

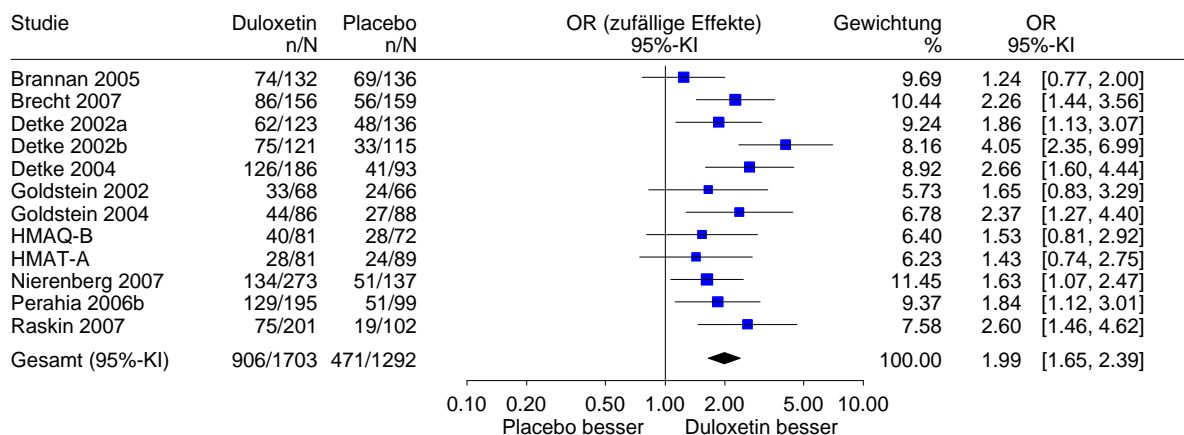
- Analyse vs. Placebo (nur „Kurzzeit“-Akutstudien, da nur eine der beiden „Langzeit“-Akutstudien placebokontrolliert war und keine Ergebnisse berichtete, siehe auch Kapitel zu Einzelstudienresultaten oben)
- Analyse vs. SSRI (die einzige Komparator-Wirkstoffklasse)
- 3 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz (keine Analyse für den „Langzeit“-Pool aufgrund limitierter Daten, siehe auch Kapitel zu Einzelstudienresultaten oben)

Alle Einzelstudienresultate (bis auf die weiter oben beschriebenen) waren somit in Meta-Analysen enthalten.

Wie für die Remission erfolgte eine Zusammenfassung der beiden relevanten Skalen HAMD und MADRS für dieses dichotome Outcome, mit Verwendung der HAMD-Daten, falls für eine Studie zu beiden Skalen Ergebnisse vorlagen. Auch wurden nur die Ergebnisse der primären Auswertungsstrategie jeder Studie berücksichtigt. Mehrere Studienarme zu einer Substanz wurden pro Studie zusammengefasst.

Response

Duloxetine vs. Placebo



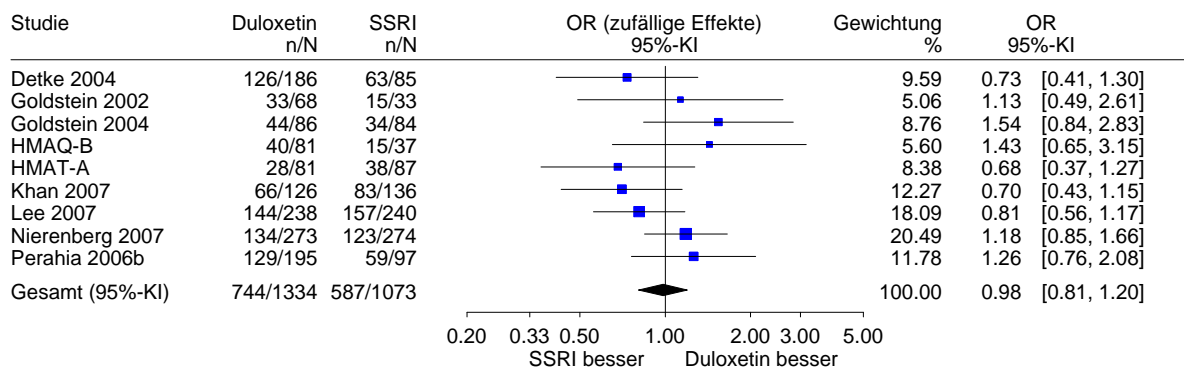
Heterogenität:  $Q=15.87$ ,  $df=11$  ( $p=0.146$ ),  $I^2=30.7\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=7.24$  ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.033$

Abbildung 10: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response

Duloxetine vs. SSRI

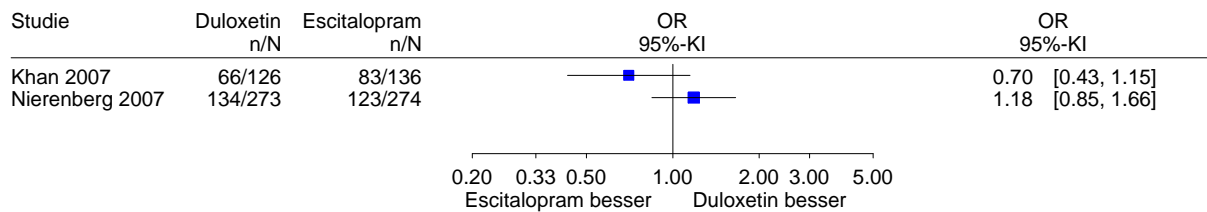


Heterogenität:  $Q=10.35$ ,  $df=8$  ( $p=0.241$ ),  $I^2=22.7\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-0.17$  ( $p=0.862$ ),  $\tau^2=0.020$

Abbildung 11: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Response  
Duloxetine vs. Escitalopram

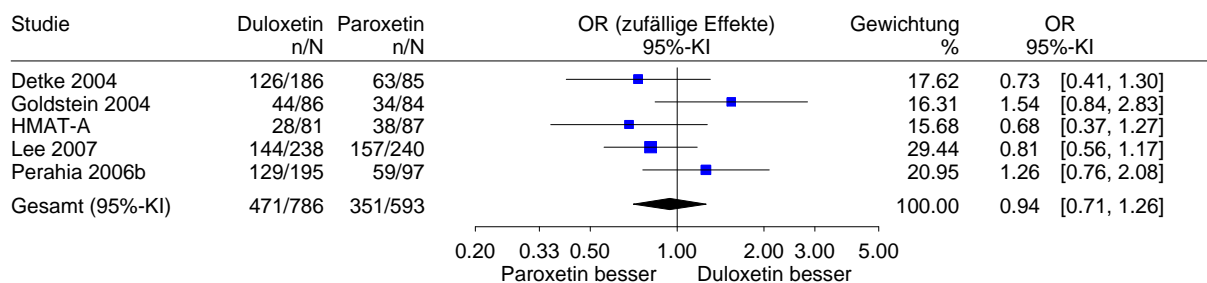


Heterogenität:  $Q=2.95$ ,  $df=1$  ( $p=0.086$ ),  $I^2=66.1\%$

Abbildung 12: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetine vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response  
Duloxetine vs. Paroxetin

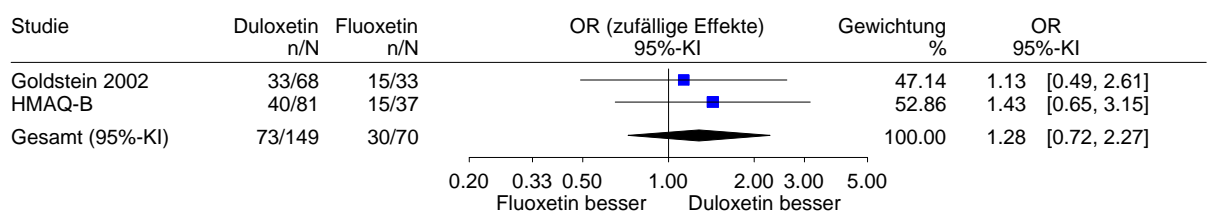


Heterogenität:  $Q=6.19$ ,  $df=4$  ( $p=0.186$ ),  $I^2=35.3\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.39 ( $p=0.694$ ),  $\tau^2=0.038$

Abbildung 13: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetine vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response  
Duloxetine vs. Fluoxetin



Heterogenität:  $Q=0.16$ ,  $df=1$  ( $p=0.688$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.85 ( $p=0.397$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 14: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetine vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Für die Meta-Analysen des Zielparameters Ansprechen zeigten sich im Abgleich zur Remission weitgehend konsistente Ergebnisse. Der Vergleich von Duloxetin und Placebo zeigte einen klaren, statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Duloxetin. Auch hier wurde eine weitere und eingehendere Analyse spezieller Studien (fixe oder flexible Dosierung etc.) als nicht notwendig erachtet (Abbildung 10).

Der Vergleich von Duloxetin und der Wirkstoffklasse SSRI erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen (Abbildung 11). Das galt auch für die separaten Vergleiche von Duloxetin mit Paroxetin bzw. Fluoxetin (Abbildung 13 bis Abbildung 14). Für diese Meta-Analysen lag eine niedrige bis mittlere Heterogenität vor. Im Vergleich zu Fluoxetin zeigten sich, wie bei der Remission, unter Duloxetin zwar in beiden verfügbaren Studien höhere Ansprechraten, die jedoch nicht zu einem statistisch signifikanten Unterschied führten. Es ist zu beachten, dass in den 2 eingeschlossenen Studien Fluoxetin bezogen auf die zugelassene Höchstdosierung gegenüber Duloxetin relativ niedriger dosiert wurde (zur Vergleichbarkeit der Dosierungen siehe 5.2.1.1). Der Vergleich zu Escitalopram zeigte bei gegenläufigen Ergebnissen eine hohe Heterogenität. Aus diesem Grund wurde kein Gesamtschätzer abgebildet. Die Unterschiede in den Ansprechraten zwischen Duloxetin und Escitalopram waren jedoch in beiden Studien nicht statistisch signifikant (Abbildung 12). Das hierbei für Duloxetin schlechtere Ergebnis bei Khan 2007 könnte wiederum durch die, bezogen auf die zugelassene Höchstdosierung, relativ niedrigere Dosierung beeinflusst sein (zur Vergleichbarkeit der Dosierungen siehe 5.2.1.1). Der Effekt blieb unklar.

Zusammenfassend ergab sich somit für die Zielgröße Ansprechen in der ambulanten Akuttherapie der Depression im Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin. Der Vergleich von Duloxetin mit den SSRI Escitalopram, Paroxetin und Fluoxetin zeigte jedoch keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin. Dieses Ergebnis in der „Kurzzeit“-Akuttherapie mit Escitalopram zeigte sich auch in der „Langzeit“-Akuttherapie. Hier ergab sich auch bei Behandlung über 6 Monate kein Beleg für einen Zusatznutzen.

## **Depressionsskalen (mittlere Veränderung des Gesamtscores)**

### **Hamilton Depression (Rating) Scale (HAMD)**

In 14 der 15 Akutstudien wurde die Symptomreduktion unter Verwendung der HAMD-Skala gemessen und Daten zur mittleren Veränderung der Gesamtscores am Studienende im Vergleich zum Beginn der Studie dargestellt. In 6 Studien stellte eine LOCF-Auswertung die primäre Auswertungsstrategie dar. Die restlichen Studien verwendeten primär die MMRM-Auswertung.

Im Folgenden werden für die Nutzenbewertung diese primären Analysen herangezogen (siehe Tabelle 23). Daten zu durchgeführten sekundären Analysen (jeweils MMRM oder LOCF) sind im Anhang dargestellt (siehe Tabelle 143). Eine Abnahme des HAMD-Scores im Vergleich zum Studienbeginn entspricht einer Verbesserung der depressiven Symptomatik.

### **Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)**

In 9 der 15 Akutstudien wurde die Symptomreduktion unter Verwendung der MADRS-Skala gemessen und Daten zu Gesamtscores dargestellt. In 4 Studien war hierbei eine LOCF-Auswertung die primäre Auswertungsstrategie. Die restlichen Studien verwendeten primär MMRM.

Für die Nutzenbewertung werden diese primären Analysen herangezogen (siehe Tabelle 24). Daten zu sekundär durchgeführten Analysen finden sich im Anhang (siehe Tabelle 144). Eine Abnahme des MADRS-Scores im Vergleich zum Studienbeginn entspricht jeweils einer Verbesserung der depressiven Symptomatik.

### **Ergebnisse der Einzelstudien – Depressionsskalen-Gesamtscore**

Tabelle 23 und Tabelle 24 liefern einen Überblick über die Daten der Einzelstudien zu diesem Parameter. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach den o. g. Tabellen.

Ein Studienarm wurde für die Meta-Analyse nicht berücksichtigt: Die 6-Monats-Studie Pigott 2007 war die einzige placebokontrollierte Studie mit dieser Studiendauer. Das Einzelergebnis dieser Studie zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Duloxetin. In der Literatur fand sich kein allgemein akzeptierter Standard zur Einschätzung der Relevanz von Effekten auf den Depressionsskalen (z. B. eine klare Minimal Important Difference (MID) für den Gruppenunterschied). Es wurde daher eine Cohen's-d-Berechnung durchgeführt. In einer Interpretation des Cohen's d wird eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen als kleiner Effekt angesehen [62]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag für diese Einzelstudie bei -0,25 (95 %-KI [-0,45; -0,04]). Hierbei lag die obere Grenze des Konfidenzintervalls oberhalb von -0,2 Punkten. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Die einzige Langzeitstudie zur Rückfallprävention Perahia 2006a konnte ebenfalls nicht in die Meta-Analyse integriert werden. Ihre Ergebnisse zum Gesamtscore werden in einem anderen Kapitel zusammen mit den Ergebnissen für Rückfälle dargestellt (siehe 5.2.2.4).



Tabelle 23: HAMD-17 – Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>Akutstudien</b>						
<b>lediglich placebokontrolliert</b>						
Brannan 2005						
Duloxetin 60 mg	132	23,4 (3,5) <sup>c</sup>	-10,85 (0,69)	n. g. (n. g.); 0,544		MMRM
Placebo	136	22,4 (3,4) <sup>c</sup>	-10,27 (0,67)			
Detke 2002a						
Duloxetin 60 mg	123	20,3 (3,4)	-10,46 <sup>d</sup> (0,71)	n. g. (-4,04; -0,28); 0,024		MMRM
Placebo	136	20,5 (3,4)	-8,29 <sup>d</sup> (0,67)			
Detke 2002b						
Duloxetin 60 mg	121	21,4 (4,1)	-10,91 <sup>d</sup> (0,70)	n. g. (-6,79; -2,94); < 0,001		MMRM
Placebo	115	21,1 (3,7)	-6,05 <sup>d</sup> (0,69)			
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>						
Khan 2007		HAMD17				
Duloxetin 60 mg	126	21,2 (3,9)	-9,6 (7,6) <sup>e</sup>	1,61 (0,02; 3,20); 0,047		LOCF
Escitalopram 10–20 mg	136	20,9 (4,0)	-11,1 (6,9) <sup>h</sup>			
Khan 2007		HAMD24				
Duloxetin 60 mg	126	26,9 (5,0)	-12,7 (9,5) <sup>e</sup>	1,90 (-0,14; 3,94); 0,068		LOCF
Escitalopram 10–20 mg	136	26,7 (5,0)	-14,5 (8,8) <sup>e</sup>			
Lee 2007						
Duloxetin 60 mg	238	21,1 (4,1)	-11,74 <sup>d</sup> (0,49)	0,03 <sup>d</sup> (-1,19; 1,25); 0,9601		LOCF
Paroxetin 20 mg	240	21,2 (4)	-11,77 <sup>d</sup> (0,47)			

(Fortsetzung)

Tabelle 23 (Fortsetzung): HAMD-17 – Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>						
Wade 2007						
Duloxetin 60 mg	146	22,7 (4,7)	8,47 (n. g.) <sup>f</sup>		1,35 (-0,24; 2,93); 0,096 <sup>g</sup>	LOCF
Escitalopram 20 mg	141	22,7 (5,1)	7,13 (n. g.) <sup>f</sup>			
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>						
Detke 2004						
Duloxetin 80 mg	93	19,9 (3,6)	-11,01 <sup>d</sup> (0,49)	n. g. (-3,6; -0,86); 0,001	n. g. (-0,73; 2,07); 0,347	MMRM
Duloxetin 120 mg	93	20,2 (3,4)	-12,08 <sup>d</sup> (0,49)	n. g. (-4,68; -1,93); < 0,001	n. g. (-1,8; 0,99); 0,569	
Paroxetin 20 mg	85	20,3 (4,1)	-11,68 <sup>d</sup> (0,52)	n. g. (-4,31; -1,49); < 0,001		
Placebo	93	19,9 (3,6)	-8,78 <sup>d</sup> (0,50)			
Goldstein 2002						
Duloxetin 40–120 mg	68	18,5 (4,1)	-7,87 (6,98)	-2,12 (-4,39; 0,14); 0,066 <sup>h</sup>	-1,50 (-4,27; 1,27); 0,288	LOCF
Fluoxetin 20 mg	33	17,9 (4,3)	-6,09 (7,55)	-0,63 (-3,44; 2,18); 0,660		
Placebo	66	19,4 (4,6)	-6,08 (6,14)			
Goldstein 2004						
Duloxetin 80 mg	86	18,1 (4,5)	-8,61 <sup>d</sup> (0,81)	n. g. (-5,86; -1,38); 0,002	-2,39 (-4,65; -0,14); 0,037	MMRM
Paroxetin 20 mg	84	17,7 (5,1)	-6,22 <sup>d</sup> (0,82)	n. g. (-3,48; 1,03); 0,285		
Placebo	88	17,2 (5,1)	-4,99 <sup>d</sup> (0,81)			
HMAQ-B						
Duloxetin 40–120 mg	81	17,9 (5,2)	-6,25 (7,12) <sup>e</sup>	-0,44 (-2,55; 1,67); 0,681	0,13 (-2,48; 2,73); 0,924	LOCF
Fluoxetin 20 mg	37	20,0 (4,6)	-7,05 (6,64) <sup>e</sup>	-0,57 (-3,21; 2,08); 0,673		
Placebo	72	18,3 (5,6)	-5,79 (7,34) <sup>e</sup>			

(Fortsetzung)

Tabelle 23 (Fortsetzung): HAMD-17 – Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>						
HMAT-A						
Duloxetin 80 mg	81	17,4 (5,2)	-6,31 <sup>d</sup> (0,70)	<i>n. g.</i> (-3,43;0,38); 0,116	<i>n. g.</i> (-0,82; 3,01); 0,261	MMRM
Paroxetin 20 mg	87	18,0 (5,9)	-7,40 <sup>d</sup> (0,69)	<i>n. g.</i> (-4,51;-0,73); 0,007	.	
Placebo	89	17,8 (4,7)	-4,78 <sup>d</sup> (0,68)			
Nierenberg 2007 (Akutphase)						
Duloxetin 60 mg	273	17,6 (4,8)	-7,61 (0,42)	<i>n. g.</i> ( <i>n. g.</i> ); ≤ 0,05	<i>n. g.</i> ( <i>n. g.</i> ); <i>n. g.</i>	MMRM
Escitalopram 10 mg	274	17,8 (5,1)	-7,22 (0,40)	<i>n. g.</i> ( <i>n. g.</i> ); „ <i>n. s.</i> “		
Placebo	137	17,7 (5,2)	-5,97 (0,58)			
Pigott 2007 ((Akut-) und Extensionsphase)						
Duloxetin 60–120 mg	273	17,6 (4,8)	-10,55 (0,48)	-2,49 (-4,55; -0,43) <sup>i</sup> ; 0,018 <sup>i</sup>	<i>n. g.</i> ( <i>n. g.</i> ); „ <i>n. s.</i> “	
Escitalopram 10–20 mg	274	17,8 (5,1)	-10,91 (0,45)	<i>n. g.</i> ( <i>n. g.</i> ); <i>n. g.</i>		MMRM
Placebo	137	17,7 (5,2)	-8,06 (1,13)			
Perahia 2006b						
Duloxetin 80 mg	93	21,3 (3,0)	-12,14 <sup>d</sup> (0,49)	<i>n. g.</i> (-2,69; -0,03); 0,045	<i>n. g.</i> (-1,57; 1,12); 0,746	MMRM
Duloxetin 120 mg	102	21,4 (4,4)	-12,4 <sup>d</sup> (0,47)	<i>n. g.</i> (-2,92; -0,33); 0,014	<i>n. g.</i> (-1,8; 0,83); 0,470	
Paroxetin 20 mg	97	21,0 (3,4)	-11,92 <sup>d</sup> (0,49)	<i>n. g.</i> (-2,46; 0,17); 0,089		
Placebo	99	20,6 (3,7)	-10,77 <sup>d</sup> (0,47)			

(Fortsetzung)

Tabelle 23 (Fortsetzung): HAMD-17 – Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>ältere Patienten</b>						
Raskin 2007						
Wise 2007						
Duloxetin 60 mg	201	18,8 (4,83)	-6,54 (7,04) <sup>c</sup>	-2,78 (-4,26; -1,29); < 0,001		LOCF
Placebo	102	18,9 (4,52)	-3,83 (5,84) <sup>c</sup>			
<b>Langzeitstudie (Rückfallprävention)</b>						
Perahia 2006a						
Duloxetin 60 mg	132	4,8 (2,4)	0,62 <sup>d</sup> (0,50)	n. g. (-5,86; -2,88); < 0,001		MMRM
Placebo	137	4,6 (2,4)	4,99 <sup>d</sup> (0,56)			
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Zahl der Patienten in der Auswertung</p> <p>b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik</p> <p>c: Angaben beziehen sich auf die randomisierten Patienten, da für die ausgewerteten Patienten keine Studienbeginn-Angaben vorliegen.</p> <p>d: Adjustierte Werte</p> <p>e: SD</p> <p>f: Werte zum Studienende</p> <p>g: Angaben beziehen sich auf den Gruppenunterschied bezüglich der Veränderung zum Studienbeginn.</p> <p>h: In der Publikation Goldstein 2002 wurden lediglich p-Werte zum Vergleich Duloxetin und Placebo für die sekundäre Auswertungsstrategie des primären Endpunkts berichtet (statistisch signifikanter Vorteil für Duloxetin). Der Studienbericht / Studienregisterbericht beschrieb dagegen die in dieser Tabelle angegebenen statistisch nicht signifikanten Daten für die primäre Auswertungsstrategie (siehe auch Tabelle 143).</p> <p>i: Berechnung des IQWiG (<i>t</i>-Test)</p> <p>HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus</p>						

Tabelle 24: MADRS – Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>Akutstudien</b>						
<b>lediglich placebokontrolliert</b>						
Brecht 2007						
Duloxetin 60 mg	156	29,9 (4,5) <sup>c</sup>	-16,69 (0,78)	-5;38 (-7,50; -3,25); < 0,0001		MMRM
Placebo	159	29,2 (4,5) <sup>c</sup>	-11,31 (0,76)			
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>						
Khan 2007						
Duloxetin 60 mg	126	31,6 (3,8)	-15,9 (10,3) <sup>d</sup>	2,42 (0,11; 4,73).; < 0,05		LOCF
Escitalopram 10–20 mg	136	31,0 (3,7)	-18,0 (9,4) <sup>d</sup>			
Wade 2007						
Duloxetin 60 mg	146	32,1 (4,4)	-21,7 (n. g.)	1,69 (-0,30; 3,78); 0,110		LOCF
Escitalopram 20 mg	141	32,5 (4,3)	-23,4 (n. g.)			
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>						
Detke 2004						
Duloxetin 80 mg	93	21,7 (5,5)	-12,12 <sup>e</sup> (0,61)	n. g. (-4,84; -1,43); < 0,001	n. g. (-0,08; 3,39); 0,061 n. g. (-2,04; 1,43); 0,726	MMRM
Duloxetin 120 mg	93	22,1 (6,1)	-14,09 <sup>e</sup> (0,61)	n. g. (-6,81; -3,39); < 0,001		
Paroxetin 20 mg	85	22,3 (6,2)	-13,78 <sup>e</sup> (0,64)	n. g. (-6,55; -3,04); < 0,001		
Placebo	93	21,5 (5,6)	-8,98 <sup>e</sup> (0,62)			
Goldstein 2002						
Duloxetin 40-120 mg	68	22,9 (6,2)	-10,19 (9,33)	-2,47 (-5,66; 0,73); 0,129	-0,34 (-4,22; 3,53); 0,862	LOCF
Fluoxetin 20 mg	33	22,6 (6,9)	-9,58 (10,40)	-2,13 (-6,07; 1,82); 0,289		
Placebo	66	25,1 (6,2)	-8,79 (9,98)			

(Fortsetzung)

Tabelle 24 (Fortsetzung): MADRS – Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>						
Goldstein 2004						
Duloxetin 80 mg	86	22,6 (6,2)	-10,73 <sup>c</sup> (1,16)	-3,3 (-6,47; -0,13); 0,042	n. g. (-4,92; 1,48); 0,291	MMRM
Paroxetin 20 mg	84	23,1 (7,5)	-9,01 <sup>e</sup> (1,17)	-1,58 (-4,77; 1,61); 0,331		
Placebo	88	22,7 (8,0)	-7,43 <sup>c</sup> (1,15)			
HMAQ-B						
Duloxetin 40–120 mg	81	23,8 (7,0)	-8,79 (9,24) <sup>d</sup>	-0,60 (-3,39; 2,18); 0,670	0,61 (-2,82; 4,04); 0,726	LOCF
Fluoxetin 20 mg	37	25,7 (7,0)	-10,32 (9,02) <sup>d</sup>	-1,21 (-4,71; 2,28); 0,494		
Placebo	72	24,0 (7,4)	-8,17 (10,21) <sup>d</sup>			
HMAT-A						
Duloxetin 80 mg	81	21,0 (7,5)	-8,87 (0,96)	n. g. (-4,69; 0,56); 0,123	n. g. (-1,32; 3,96); 0,326	MMRM
Paroxetin 20 mg	87	22,4 (8,3)	-10,19 (0,95)	n. g. (-5,98; -0,78); 0,011		
Placebo	89	22,1 (6,2)	-6,81 (0,94)			
Perahia 2006b						
Duloxetin 80 mg	93	24,7 (4,9)	-15,5 (0,7)	n. g. (-3,58; 0,02); 0,053	n. g. (-1,88; 1,76); 0,950	MMRM
Duloxetin 120 mg	102	24,7 (6,5)	-15,9 (0,6)	n. g. (-3,94; -0,43); 0,015	n. g. (-2,25; 1,32); 0,609	
Paroxetin 20 mg	97	24,5 (5,2)	-15,4 (0,7)	n. g. (-3,5; 0,06); 0,059		
Placebo	99	24,1 (5,9)	-13,7 (0,6)			
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>						
a: Zahl der Patienten in der Auswertung						
b: negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik						
c: Angaben beziehen sich auf die randomisierten Patienten, da für die ausgewerteten Patienten keine Studienbeginn-Angaben vorliegen.						
d: SD						
e: Adjustierte Werte (LS means)						
KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus						

## Ergebnisse der Meta-Analysen – Depressionsskalen Gesamtscore

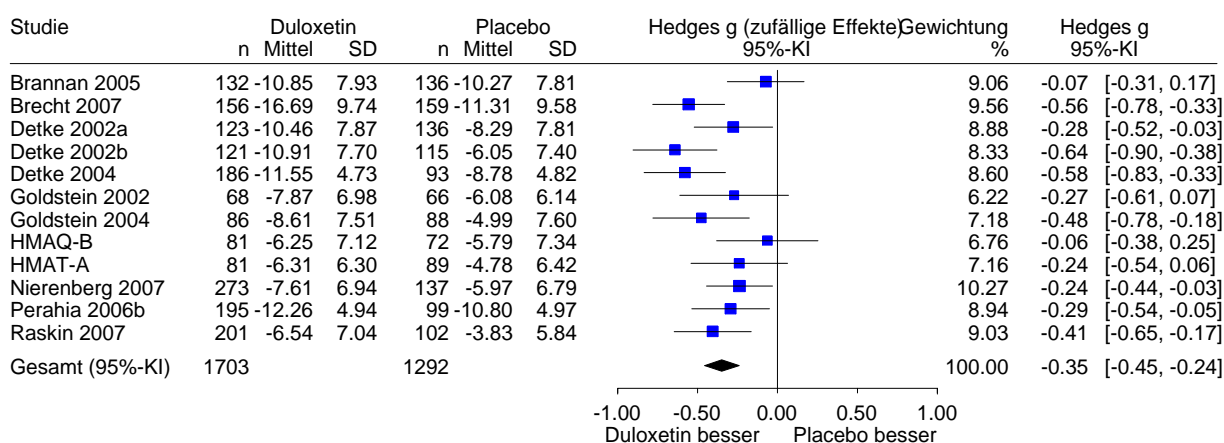
Abbildung 15 bis Abbildung 20 zeigen die Meta-Analysen zur Zielgröße Depressionsskalen Gesamtscore. Wie für die beiden vorgenannten Zielgrößen Remission und Ansprechen wurden anhand der 2 vorbestimmten Studienpools die folgenden Meta-Analysen durchgeführt:

- eine Analyse vs. Placebo (nur „Kurzzeit“-Akutstudien, da nur eine der beiden „Langzeit“-Akutstudien placebokontrolliert war und nur eine Langzeit-Rückfallpräventionsstudie verfügbar war, siehe Kapitel zu Einzelstudienresultaten oben)
- eine Analyse vs. SSRI (die einzige Komparator-Wirkstoffklasse)
- 4 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz (inklusive einer Analyse für den „Langzeit“-Akutstudien-Pool)

Somit waren alle Einzelstudienresultate (bis auf den o. g. Placebo-Arm und die Rückfallpräventionsstudie) in Meta-Analysen enthalten.

Wurden Studien mit unterschiedlichen Skalendaten in einer Meta-Analyse zusammengefasst, so wurde die standardized mean difference (SMD) als Effektmaß verwendet, andernfalls die weighted mean difference (WMD). Es wurden jeweils die Ergebnisse der primären Auswertungsstrategie jeder Studie (LOCF oder MMRM) berücksichtigt. Mehrere Studienarme zu einer Substanz wurden pro Studie zusammengefasst.

Gesamt-Score, Change from Baseline  
Duloxetine vs. Placebo

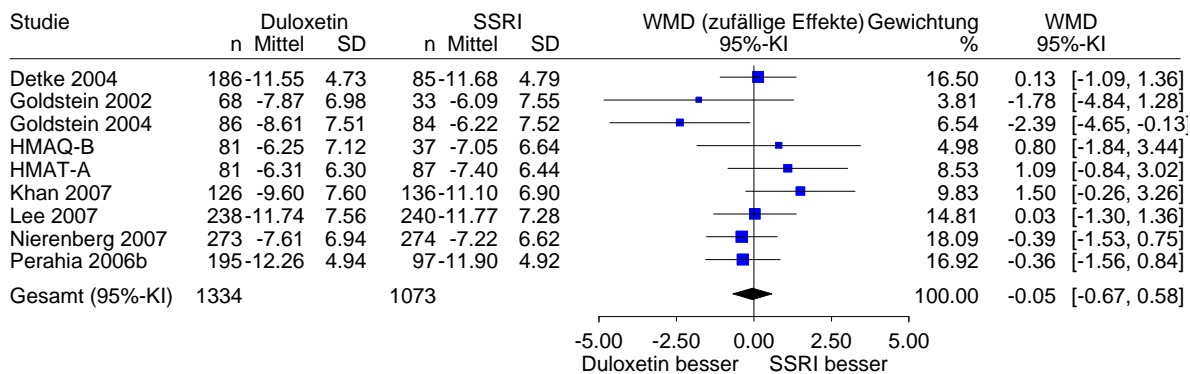


Heterogenität:  $Q=22.67$ ,  $df=11$  ( $p=0.020$ ),  $I^2=51.5\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-6.33$  ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.018$

Abbildung 15: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetine vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Gesamt-Score, Change from Baseline (HAMD17)  
Duloxetine vs. SSRI

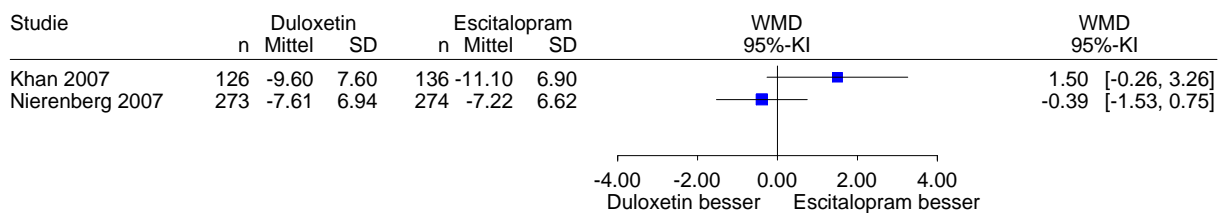


Heterogenität:  $Q=10.76$ ,  $df=8$  ( $p=0.216$ ),  $I^2=25.6\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.15 ( $p=0.880$ ),  $\tau^2=0.226$

Abbildung 16: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (HAMD17)  
Duloxetine vs. Escitalopram



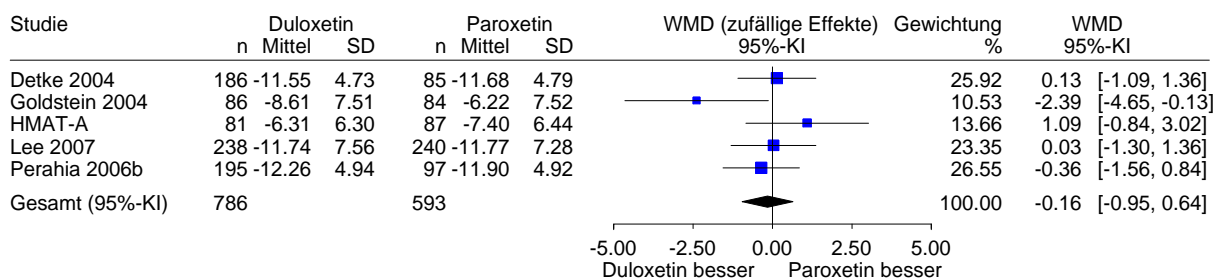
Heterogenität:  $Q=3.12$ ,  $df=1$  ( $p=0.077$ ),  $I^2=67.9\%$

Abbildung 17: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien

HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference



Gesamt-Score, Change from Baseline (HAMD17)  
Duloxetine vs. Paroxetin

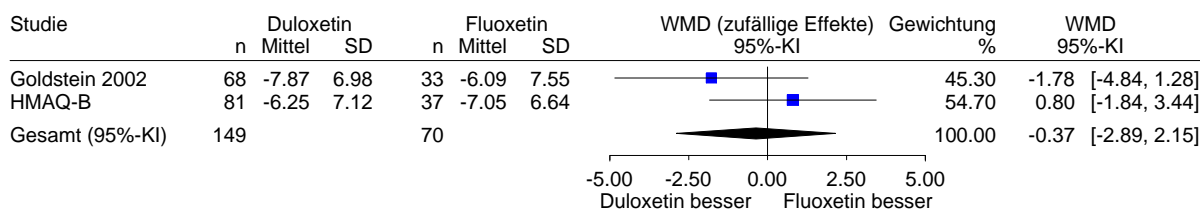


Heterogenität:  $Q=5.76$ ,  $df=4$  ( $p=0.218$ ),  $I^2=30.5\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.38 ( $p=0.703$ ),  $\tau^2=0.251$

Abbildung 18: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetine vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (HAMD17)  
Duloxetine vs. Fluoxetin

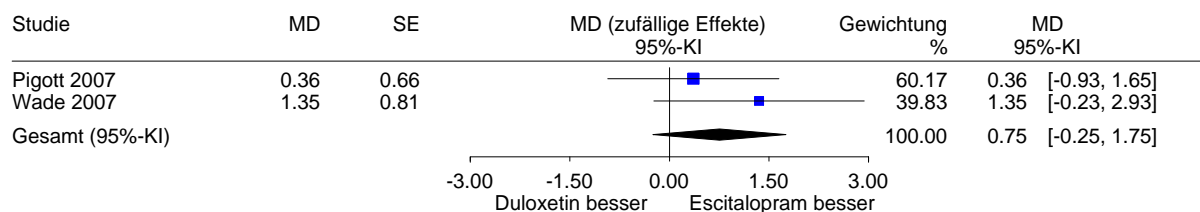


Heterogenität:  $Q=1.56$ ,  $df=1$  ( $p=0.211$ ),  $I^2=36\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.29 ( $p=0.774$ ),  $\tau^2=1.198$

Abbildung 19: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetine vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (HAMD17)  
Duloxetine vs. Escitalopram (Langzeitstudien)



Heterogenität:  $Q=0.9$ ,  $df=1$  ( $p=0.342$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.48 ( $p=0.139$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 20: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetine vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien

HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, MD: Mean Difference

Für den Vergleich von Duloxetin und Placebo ergab sich ein heterogenes Bild. Da jedoch bei allen eingehenden Studien ein konsistenter Effekt in eine Richtung vorlag, ein Grund für die Heterogenität nicht erkennbar war und diese mit  $I^2 = 51,5\%$  nur knapp über der festgelegten Grenze zur Darstellung eines Gesamtschätzers lag, wurde hier ausnahmsweise der Gesamtschätzer mit abgebildet (siehe Abbildung 15). Zur Einschätzung der Relevanz eines solchen Effekts wurde in einer Interpretation des Cohen's d eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen als kleiner Effekt angesehen [62]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag bei den gepoolten Studien mit -0,35 (95 %-KI [-0,45; -0,24]) somit komplett im Bereich eines kleinen Effekts. Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war somit auszugehen.

Der Vergleich von Duloxetin und SSRI (Abbildung 16) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Meta-Analysen zum Vergleich von Duloxetin mit Paroxetin und Fluoxetin zeigten bei ebenfalls mittlerer Heterogenität auch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Abbildung 18 bis Abbildung 19). Die bei der Remission und dem Ansprechen numerisch höheren Raten für Duloxetin gegenüber Fluoxetin (nicht statistisch signifikant) spiegeln sich im Gesamtscore, trotz der für Fluoxetin bezogen auf die zugelassene Höchstdosierung relativ niedriger dosierten Studien, nicht wider. Unter den Analysen der Einzelsubstanzen gegenüber Duloxetin zeigte der Vergleich gegenüber Escitalopram eine hohe Heterogenität durch gegenläufige Ergebnisse der beiden eingeschlossenen Studien, weshalb hier eine Aussage über den Gesamtpool erneut unangebracht ist. Die Gruppenunterschiede in den Einzelstudien im Vergleich Escitalopram und Duloxetin waren nicht statistisch signifikant (Abbildung 17). Das für Duloxetin numerisch schlechtere Ergebnis bei Khan 2007 könnte wiederum durch die, bezogen auf die zugelassene Höchstdosierung, relativ niedrigere Dosierung beeinflusst sein (zur Vergleichbarkeit der Dosierungen siehe 5.2.1.1). Der Effekt blieb daher unklar. Die Meta-Analyse der beiden 6-Monats-Studien ergab ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Duloxetin und Escitalopram, bei konstant numerischen Vorteilen von Escitalopram (Abbildung 20).

Somit ergaben die Studien auf Basis des Parameters Gesamtscore von Depressionsskalen in der ambulanten Akuttherapie der Depression einen Beleg für einen Nutzen von Duloxetin im Vergleich zu Placebo. In der „Langzeit“-Akuttherapie konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar und wurde nicht belegt.

Der Vergleich von Duloxetin mit den SSRI Escitalopram, Paroxetin und Fluoxetin zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin. Dieses Ergebnis für Escitalopram „Kurzzeit“-Akutstudien zeigte sich auch in der „Langzeit“-Akuttherapie.

### 5.2.2.3 Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen

Zur Beurteilung des Therapieziels Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen wurden die in Tabelle 25 dargestellten Skalen berücksichtigt. Die Tabelle zeigt eine Sortierung der Studien nach Komparatorklassen und stellt auch mehrere Publikationen zu einer Studie getrennt dar um einen einmaligen Überblick der verfügbaren Daten zu ermöglichen. Insgesamt kann für die Einzelsymptome von einer guten Datenverfügbarkeit ausgegangen werden, da keine erhobenen Daten fehlten (Clayton 2007 stellt lediglich Daten zur sexuellen Dysfunktion und damit nicht zu den anderen Endpunkten dar, welche durch die 2 weiteren Publikationen zur gleichen Studie aber vorliegen, Wise 2007 ist ebenfalls eine Zweitpublikation und die fehlenden Daten sind in der anderen Publikation vorhanden).

Wie in Abschnitt 4.1.3 beschrieben, wurden Ergebnisse zu Einzel- und Begleitsymptomen nur dann berücksichtigt, wenn die Daten mithilfe validierter Skalen erhoben wurden.

Vor der Betrachtung der Ergebnisse zu Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen war noch eine Einschränkung notwendig. Die für die Einschätzung der Zielgröße „Änderung der depressiven Symptomatik“ primär zu betrachtenden und relevanten Parameter waren solche, die mit dem Nachweis einer generellen antidepressiven Wirkung einhergingen (Remission, Ansprechen, Depressionsskalen Gesamtscore, Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe). Somit war ein Nachweis einer solchen antidepressiven Wirkung Bedingung, um eine Studie oder einen Studienpool einer weiteren Analyse bezüglich der Einzelsymptome zuzuführen. Im folgenden Kapitel wurde dieser Nachweis pro Studie oder pro Meta-Analysen-Pool anhand des Parameters der Remission (für die primäre Auswertungsstrategie, im Fall der Rückfallpräventionsstudie anhand des Ergebnisses der Rückfälle) durchgeführt. Die Beurteilung der antidepressiven Wirkung konnte ausschließlich auf Basis der Remission vorgenommen werden, da die beiden anderen Parameter (Ansprechen und Gesamtscore der Depressionsskalen) mit der Remission vergleichbare Ergebnisse gezeigt hatten. Es wurden jeweils die Studien einer separaten Nutzenanalyse unterzogen, welche Daten für das jeweilige Einzelsymptom berichteten. Je nach Datenlage handelte es sich um Einzelstudien oder mehrere Studien, für die dann eine Meta-Analyse möglich war.

Eine Studie oder ein Studienpool, welcher keinen Hinweis oder Beleg für einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo hinsichtlich des Parameters Remission bzw. Rückfallprävention aufwies, wurde in der Interpretation von Einzelsymptomergebnissen nicht berücksichtigt. Ein entsprechender Hinweis auf einen solchen Sachverhalt erfolgte jeweils in der Ergebnisdarstellung der einzelnen Symptome (s. u.).

Tabelle 25: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Energie, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Duloxetin)

	Angst				Schmerz		Energie	Kognition			Schlaf		Somatisierung	
	HAMA	HADS	BSA	Covi	VAS	BPI	MEI	CFQ	d2-Test	MMSE	Clinical Interview – Sleep section	PSQI	SSI	SQ-SS
<b>Akutstudien</b>														
<b>lediglich placebokontrolliert</b>														
Brannan 2005	-	-	-	-	•	•	-	-	-	-	-	-	-	•
Brecht 2007	-	-	-	-	-	•	-	-	-	-	-	-	-	-
Detke 2002a	-	-	-	-	•	-	-	-	-	-	-	-	•	-
Detke 2002b	-	-	-	-	•	-	-	-	-	-	-	-	•	-
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>														
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>														
<b>Escitalopram</b>														
Nierenberg 2007 HMCR-Akutphase	•	•	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pigott 2007 HMCR (Akut-) und Extensionsphase	•	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clayton 2007 HMCR Akut- und Extensionsphase (sexuelle Dysfunktion)	(•)	(•)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Fluoxetin</b>														
Goldstein 2002	•	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HMAQ-B	•	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 25 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Energie, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Duloxetin)

	Angst				Schmerz		Energie	Kognition			Schlaf		Somatisierung	
	HAMA	HADS	BSA	Covi	VAS	BPI	MEI	CFQ	d2-Test	MMSE	Clinical Interview – Sleep section	PSQI	SSI	SQ-SS
<b>Paroxetin</b>														
Detke 2004	●	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	■	-
Goldstein 2004	●	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	●	-
HMAT-A	●	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Perahia 2006b	●	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	■	-
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>														
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor</b>														
<b>Escitalopram</b>														
Khan 2007	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wade 2007	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Paroxetin</b>														
Lee 2007	●	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	●	-
<b>spezielle Fragestellungen</b>														
<b>ältere Patienten</b>														
Raskin 2007 HMBV	-	-	-	-	●	-	-	-	-	●	-	-	-	-
Wise 2007 HMBV	-	-	-	-	●	-	-	-	-	(●)	-	-	-	-
<b>Langzeitstudie (Rückfallprävention)</b>														
Perahia 2006a	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●
Die dargestellten Skalen entsprechen dem Gesamtpool der für den vorliegenden Nutzenbericht berücksichtigten Skalen (für Duloxetin und Venlafaxin). ■: Daten stammen hauptsächlich aus den Studienberichten der Hersteller. (●): Daten erhoben aber nicht berichtet. ●: Daten berichtet. BPI: Brief Pain Inventory, BSA: Brief Scale for Anxiety, CFQ: Cognitive Failures Questionnaire, Covi: Covi-Skala, d2-Test: d2 Aufmerksamkeit / Konzentration, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, HAMA: Hamilton Anxiety Scale, MEI: Motivation and Energy Inventory, MMSE: Mini Mental State Examination, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, VAS: Visuelle Analog Skala, SQ-SS: Symptom Questionnaire Somatic Subscale, SSI: Somatic Symptom Inventory														

### **5.2.2.3.1 Angst**

#### **HAMA (Hamilton Anxiety Scale)**

In 10 Studien zur Akuttherapie wurden HAMA-Daten erhoben und berichtet (siehe Tabelle 25). Hierbei handelte es sich um die aktiv- und placebokontrollierten Studien sowie die aktivkontrollierten Studien ohne die Studie mit älteren Patienten.

Für eine detaillierte Beschreibung der HAMA siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bedeutet eine Verbesserung der Symptomatik.

#### **Ergebnisse der Einzelstudien – HAMA-Gesamtscore**

Tabelle 26 gibt einen Überblick über die Daten der Einzelstudien zur HAMA. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle.

Ein Studienarm ging in keine Meta-Analyse ein: Die 6-Monats-Studie Pigott 2007 war die einzige placebokontrollierte Studie mit dieser Studiendauer.

Da diese Studie jedoch keinen Nutznachweis für den Parameter Remission erbrachte, wurden die Ergebnisse zur HAMA hier nicht berücksichtigt und es erfolgte keine Einzeldarstellung der Ergebnisse.

Tabelle 26: HAMA – Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studien- beginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>Akutstudien</b>						
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>						
Khan 2007						
Duloxetin 60 mg	126	17,1 (5,6)	-7,6 (6,4) <sup>c</sup>		„n. s.“	LOCF
Escitalopram 10–20 mg	136	16,3 (4,6)	-7,5 (6,0) <sup>c</sup>			
Lee 2007						
Duloxetin 60 mg	238	18,1 (5,92)	-9,07 <sup>c</sup> (0,48)		0,05 (-1,13; 1,23); 0,9339	LOCF
Paroxetin 20 mg	240	18,1 (6,17)	-9,12 <sup>c</sup> (0,45)			
Wade 2007						
Duloxetin 60 mg	146	21,9 (6,5)	8,62 (n. g.) <sup>e</sup>		0,89 (-0,68; 2,46); 0,267	LOCF
Escitalopram 20 mg	141	22,1 (7,6)	7,73 (n. g.) <sup>e</sup>			
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>						
Detke 2004						
Duloxetin 80 mg	93	17,8 (5,5) <sup>f</sup>	-8,92 <sup>d</sup> (0,46)	n. g. (-3,31; -0,72); < 0,002	n. g. (-0,51; 2,12); 0,229	MMRM
Duloxetin 120 mg	93	18,0 (5,4) <sup>f</sup>	-10,12 <sup>d</sup> (0,46)	n. g. (-4,5; -1,92); < 0,001	n. g. (-1,7; 0,92); 0,560	
Paroxetin 20 mg	85	18,5 (5,5) <sup>f</sup>	-9,73 <sup>d</sup> (0,49)	n. g. (-4,15; -1,49); < 0,001		
Placebo	93	17,9 (5,9) <sup>f</sup>	-6,91 <sup>d</sup> (0,47)			
Goldstein 2002						
Duloxetin 40–120 mg	68	14,21 (4,18)	-6,87 <sup>d</sup> (0,73)	n. g.; 0,077	n. g.; n. g.	LOCF
Fluoxetin 20 mg	33	15,52 (5,76)	-6,97 <sup>d</sup> (1,04)	n. g.; 0,129		
Placebo	66	15,55 (4,53)	-5,05 <sup>d</sup> (0,72)			

(Fortsetzung)

Tabelle 26 (Fortsetzung): HAMA – Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studien- beginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
Goldstein 2004						
Duloxetin 80 mg	86	14,88 (4,87)	-6,57 <sup>d</sup> (0,69)	-2,24 (-4,14;-0,36); 0,020	n. g. (-3,25; 0,56); 0,166	MMRM
Paroxetin 20 mg	84	14,49 (5,76)	-5,23 <sup>d</sup> (0,69)	-0,90 (-2,8, 0,99); 0,349		
Placebo	88	14,48 (5,33)	-4,33 <sup>d</sup> (0,69)			
HMAQ-B						
Duloxetin 40–120 mg	81	14,93 (5,12)	-4,83 (6,74) <sup>c</sup>	n. g.; 0,80	n. g.; n. g.	LOCF
Fluoxetin 20 mg	37	14,97 (3,89)	-4,89 (4,02) <sup>c</sup>	n. g.; 0,886		
Placebo	72	14,88 (5,37)	-4,46 (6,32) <sup>c</sup>			
HMAT-A						
Duloxetin 80 mg	81	14,32 (5,76)	-4,30 (0,64)	n. g.; 0,648	n. g., n. g.	MMRM
Paroxetin 20 mg	87	14,70 (6,44)	-5,11 (0,63)	n. g.; 0,165		
Placebo	89	14,25 (5,36)	-3,89 (0,62)			
Nierenberg 2007 (Akutphase)						
Duloxetin 60 mg	273	14,1 (5,2)	-5,49 (0,36)	n. g.; „n. s.“	n. g.; n. g.	MMRM
Escitalopram 10 mg	274	14,6 (5,2)	-5,16 (0,34)	n. g.; „n. s.“		
Placebo	137	14,4 (5,1)	-4,32 (0,50)			
Pigott 2007 (Akut-) und Extensionsphase)						
Duloxetin 60–120 mg	273	14,1 (5,2)	-7,30 (0,44)	n. g.; n. g.	n. g.; „n. s.“	MMRM
Escitalopram 10–20 mg	274	14,6 (5,2)	-7,92 (0,41)	n. g.; n. g.		
Placebo	137	14,4 (5,1)	-5,73 (1,03)			

(Fortsetzung)



Tabelle 26 (Fortsetzung): HAMA – Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studien- beginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswer- tung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
Perahia 2006b						
Duloxetin 80 mg	93	19,3 (4,9)	-10,53 <sup>d</sup> (0,54)	n. g. (-2,7; 0,19); 0,088	n. g. (-1,42; 1,51); 0,956	MMRM
Duloxetin 120 mg	102	19,5 (5,7)	-10,48 <sup>d</sup> (0,51)	n. g. (-2,62; 0,2); 0,093	n. g. (-1,34; 1,52); 0,903	
Paroxetin 20 mg	97	19,9 (5,1)	-10,57 <sup>d</sup> (0,53)	n. g. (-2,73; 0,14); 0,077		
Placebo	99	18,8 (4,4)	-9,27 <sup>d</sup> (0,52)			
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Zahl der Patienten in der Auswertung  b: negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik  c: Standardabweichung  d: Adjustierte Werte (LS means)  e: Werte zum Studienende  f: Angaben beziehen sich auf die randomisierten Patienten, da für die ausgewerteten Patienten keine Studienbeginn-Angaben vorliegen.  HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus</p>						

## **Ergebnisse der Meta-Analysen – HAMA-Gesamtscore**

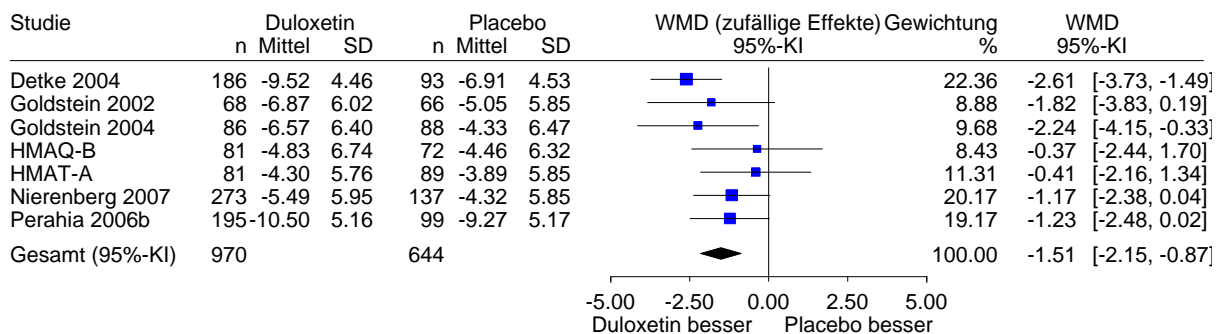
Eine Meta-Analyse der Zielgröße Remission im Vergleich von Duloxetin und Placebo, im Subpool der Studien mit HAMA-Daten, erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin, der antidepressive Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo im Subpool der Studien mit HAMA-Daten war also gegeben. Abbildung 21 bis Abbildung 26 zeigen die Meta-Analysen zur Zielgröße HAMA-Gesamtscore. Basierend auf den bereits vorgestellten 2 Studienpools („Kurzzeit“- und „Langzeit“-Akutstudien) wurden die folgenden Meta-Analysen durchgeführt:

- eine Analyse vs. Placebo (nur „Kurzzeit“-Akutstudien, da nur eine der beiden „Langzeit“-Akutstudien placebokontrolliert war, siehe Kapitel zu Einzelstudienresultaten oben)
- eine Analyse vs. SSRI (die einzige Komparator-Wirkstoffklasse)
- 4 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz (inklusive einer Analyse für den „Langzeit“-Akutstudien-Pool)

Somit waren alle Einzelstudienresultate (bis auf den o. g. Placebo-Arm) in Meta-Analysen enthalten.

Es wurden jeweils die Ergebnisse der primären Auswertungsstrategie jeder Studie (LOCF oder MMRM) berücksichtigt. Mehrere Studienarme zu einer Substanz wurden pro Studie zusammengefasst.

Gesamt-Score, Change from Baseline (HAMA)  
Duloxetine vs. Placebo

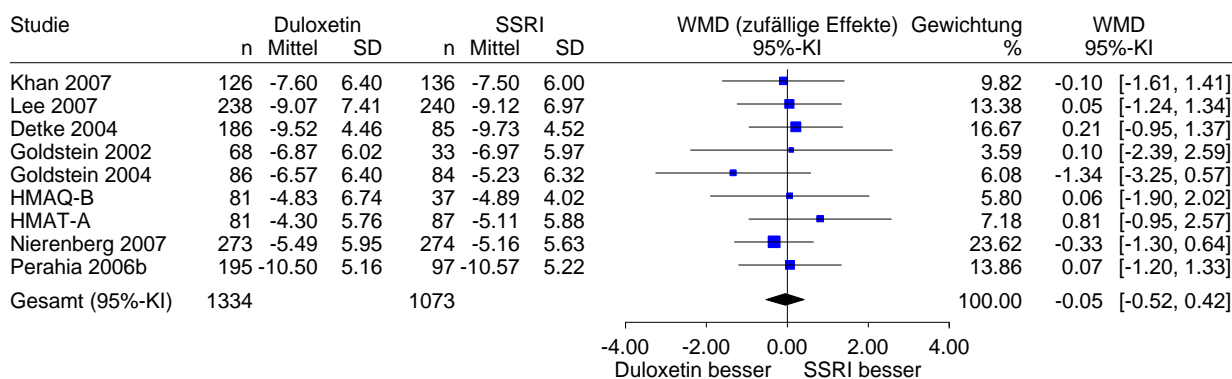


Heterogenität:  $Q=7.5$ ,  $df=6$  ( $p=0.277$ ),  $I^2=20.1\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-4.63 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.149$

Abbildung 21: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetine vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (HAMA)  
Duloxetine vs. SSRI

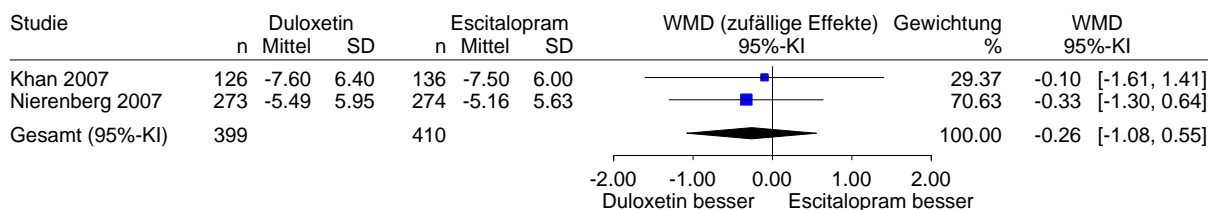


Heterogenität:  $Q=3.26$ ,  $df=8$  ( $p=0.917$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.22 ( $p=0.825$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 22: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetine vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (HAMA)  
Duloxetine vs. Escitalopram

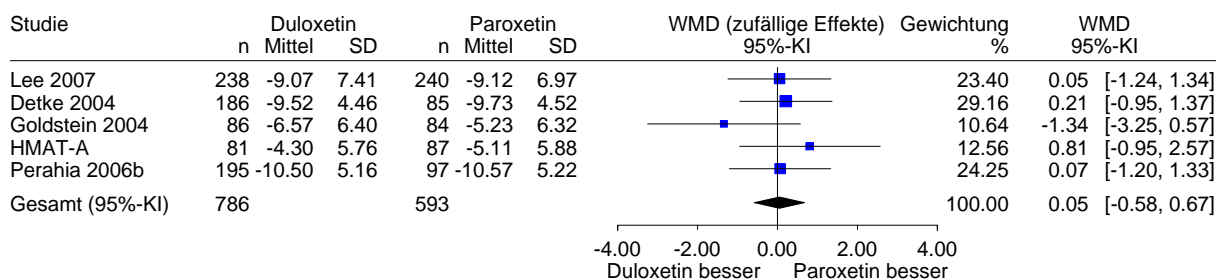


Heterogenität:  $Q=0.06$ ,  $df=1$  ( $p=0.801$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-0.63$  ( $p=0.528$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 23: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetine vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (HAMA)  
Duloxetine vs. Paroxetin

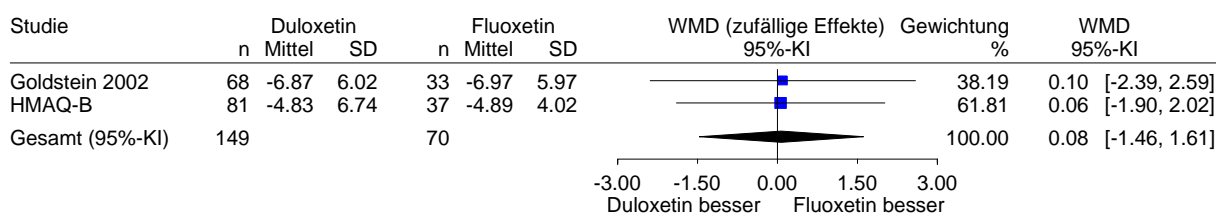


Heterogenität:  $Q=2.82$ ,  $df=4$  ( $p=0.588$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=0.15$  ( $p=0.880$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 24: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetine vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (HAMA)  
Duloxetine vs. Fluoxetin

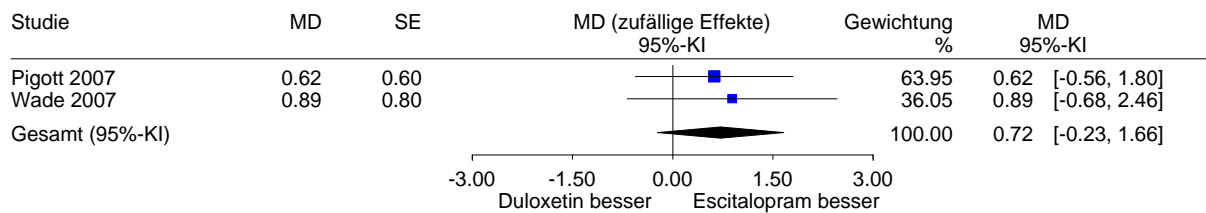


Heterogenität:  $Q=0$ ,  $df=1$  ( $p=0.980$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=0.1$  ( $p=0.924$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 25: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetine vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (HAMA)  
Duloxetin vs. Escitalopram (Langzeitstudien)



Heterogenität:  $Q=0.07$ ,  $df=1$  ( $p=0.788$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score= $1.49$  ( $p=0.136$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 26: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, MD: Mean Difference

Die Meta-Analysen des Zielparameters HAMA-Gesamtscore zeigten im Vergleich von Duloxetin und Placebo einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Duloxetin bei niedriger Heterogenität (siehe Abbildung 21). In der Literatur fanden sich keine Angaben zu einer Einschätzung der Relevanz der HAMA-Effekte, z. B. anhand einer Minimal Important Difference (MID) für den Gruppenunterschied. Daher konnte für die Interpretation der Effekte nur ein statistisches Maß herangezogen werden. Eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen wird nach einer Interpretation des Cohen's d als kleiner Effekt angesehen [62]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag bei den gepoolten Studien mit  $-0,26$  (95 %-KI  $[-0,40; -0,13]$ ) somit im Bereich eines kleinen Effekts. Hierbei reichte die obere Grenze des Konfidenzintervalls allerdings in den Bereich oberhalb eines kleinen Effekts von  $-0,2$ , während die untere Grenze im Bereich eines kleinen Effekts blieb. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Der Vergleich von Duloxetin und SSRI (Abbildung 22) ergab, wie auch die Analysen gegenüber einzelnen aktiven Vergleichssubstanzen (Abbildung 23 bis Abbildung 26), keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen.

Somit ergab sich für die HAMA in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Effekt, dessen Relevanz nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte. Der Nutzen blieb daher unklar. Es ergab sich kein Beleg für einen Nutzen.

Der Vergleich von Duloxetin mit den SSRI Escitalopram, Paroxetin und Fluoxetin zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin. Dieses Ergebnis für Escitalopram-„Kurzzeit“-Akutstudien zeigte sich auch in der „Langzeit“-Akuttherapie.

### HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)

Wie Tabelle 25 zu entnehmen ist, wurden lediglich in einer Studie zur Akuttherapie HADS-Daten erhoben und berichtet. Diese Studie bestand aus einer Akut- und Extensionsphase. Daten zur HADS lagen nur für die Akutphase vor.

Da für die Studie von Nierenberg 2007 kein Nutznachweis für den Parameter Remission gegeben war, werden die Ergebnisse zur HADS hier nur dargestellt und keiner weiteren Interpretation zugeführt.

Für eine detaillierte Beschreibung der HADS siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 27: HADS – Angst Subskala (Duloxetin; primäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin		Auswertung
				Differenz (95 %-KI); p-Wert vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>Akutstudien</b>						
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>						
Nierenberg 2007 (Akutphase)						
Duloxetin 60 mg	273	n. g.	-1,45 (0,19) <sup>c</sup>	n. s.		MMRM
Escitalopram 10 mg	274	n. g.	-1,63 (0,18) <sup>c</sup>	n. s.		
Placebo	137	n. g.	-1,08 (0,26) <sup>c</sup>			
Pigott 2007 (Akut- und Extensionsphase)						
Duloxetin 60–120 mg	273			nicht berichtet		
Escitalopram 10–20 mg	274					
Placebo	137					
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik c: Änderungen für den 4-Wochen-Endpunkt HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, KI: Konfidenzintervall, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus						

### **Gesamtergebnis für Angst**

Daten zum Einfluss auf eine Angstsymptomatik (gemessen anhand der HAMA) wurden in 10 Studien erhoben und berichtet.

Die Meta-Analyse der HAMA ergab in der ambulanten Akuttherapie der Depression im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar und wurde nicht belegt. Der Vergleich von Duloxetin mit den SSRI Escitalopram, Paroxetin und Fluoxetin zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied und somit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin. Dieses Ergebnis für Escitalopram-„Kurzzeit“-Akutstudien zeigte sich auch in der „Langzeit“-Akuttherapie.

Zusammenfassend blieb für die Zielgröße Angstsymptomatik in der ambulanten Akuttherapie der Depression der Nutzen von Duloxetin unklar, insofern gab es keinen Beleg für einen Nutzen. Ein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin gegenüber den SSRI Escitalopram, Paroxetin und Fluoxetin lag ebenfalls nicht vor.

### 5.2.2.3.2 Schmerz

#### Schmerz-VAS (Visuelle Analogskala für Schmerz)

Tabelle 25 zeigt 10 Studien, die Daten zur Schmerz-VAS erhoben und berichtet haben. Dies waren 3 placebokontrollierte Studien, die Paroxetin-kontrollierten Studien (auch aktiv- und placebokontrolliert), eine Studie mit älteren Patienten sowie die Langzeitstudie zur Rückfallprävention. Für eine detaillierte Beschreibung der VAS siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

In den vorliegenden Studien wurden zum Teil mehrere Aspekte bezüglich der Schmerzempfindung abgefragt. Hierbei wurden z. B. Ergebnisse zum Ausmaß des Schmerzes insgesamt sowie zu Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Schulterschmerzen, der Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten und der Schmerzen während der Wachzeit berichtet. Tabelle 28 konzentriert sich lediglich auf die Ergebnisse zur Intensität des Schmerzes insgesamt („Overall Pain Severity“).

#### Ergebnisse der Einzelstudien – VAS-Gesamtscore

Tabelle 28 stellt die Einzelergebnisse der Studien dar. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle.

Hierbei gingen 2 Studien in keine Meta-Analyse ein:

Die Studie Brannan 2005 lieferte unzureichende Ergebnisse und konnte daher nicht in die Meta-Analyse integriert werden. Außerdem handelte es sich hierbei um eine Studie, die explizit nur Patienten mit einer Schmerzsymptomatik einschloss. Dies ließ sich auch anhand der höheren VAS-Werte zu Studienbeginn ablesen und hätte bei der Integration in eine Meta-Analyse zu Verzerrungen führen können. Die Einzelergebnisse dieser Studie zur VAS wurden hier jedoch auch nicht einzeln dargestellt, da diese Studie keinen Nutznachweis für den Parameter Remission erbrachte.

Ebenfalls in keiner Meta-Analyse enthalten war die Studie von Perahia 2006a, die einzige Langzeitstudie zur Rückfallprävention. Diese Studie erbrachte einen Nutznachweis anhand der Ergebnisse zu Rückfällen, somit wurden ihre Einzelergebnisse zur VAS hier dargestellt. Allerdings wurden nur sehr limitierte Daten berichtet, keine Differenzen oder p-Werte. Lediglich ein nicht statistisch signifikanter p-Wert zu einer „Median change analysis“ wurde angegeben, welcher jedoch keine weiteren Schlüsse zulässt.



Tabelle 28: VAS – Item „Overall Pain Severity“ (Duloxetin; primäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studien- beginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studien-beginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>Akutstudien</b>						
<b>lediglich placebokontrolliert</b>						
Brannan 2005						
Duloxetin 60 mg	141 <sup>c</sup>	49,8 (22,2) <sup>d</sup>	n. g.	n. g.; „n. s.“		MMRM
Placebo	141 <sup>c</sup>	46,8 (19,7) <sup>d</sup>	n. g.			
Detke 2002a						
Duloxetin 60 mg	121	24,69 (23,51)	-10,05 <sup>e</sup> (2,24)	n. g. (-10,17; 1,37); 0,135		MMRM
Placebo	134	25,60 (22,89)	-5,65 <sup>e</sup> (2,12)			
Detke 2002b						
Duloxetin 60 mg	121	29,24 (25,25)	-8,68 <sup>e</sup> (2,18)	n. g. (-11,89; 0,14); 0,055		MMRM
Placebo	114	27,76 (22,88)	-2,80 <sup>e</sup> (2,20)			
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>						
Lee 2007						
Duloxetin 60 mg	238	34,7 (27,92)	-12,31 <sup>f</sup> (1,78)	-1,44 (-5,82; 2,94); 0,5190		LOCF
Paroxetin 20 mg	240	33,6 (26,79)	-10,87 <sup>f</sup> (1,70)			
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>						
Detke 2004						
Duloxetin 80 mg	93	32,5 (26,0) <sup>d</sup>	-13,28 <sup>e</sup> (2,25)	n. g. (-11,85; 0,77); 0,085	n. g. (-4,38; 8,47); 0,532	MMRM
Duloxetin 120 mg	93	33,6 (28,4) <sup>d</sup>	-14,07 <sup>e</sup> (2,26)	n. g. (-12,66; -0,01); 0,05	n. g. (-5,17; 7,68); 0,701	
Paroxetin 20 mg	85	37,2 (27,2) <sup>d</sup>	-15,33 <sup>e</sup> (2,38)	n. g. (-14,09; -1,08); 0,022		
Placebo	93	32,0 (24,9) <sup>d</sup>	-7,74 <sup>e</sup> (2,31)			

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): VAS – Item „Overall Pain Severity“ (Duloxetin; primäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studien- beginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studien-beginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>						
Goldstein 2004						
Duloxetin 80 mg	86	25,55 (22,83)	-11,44 <sup>e</sup> (2,49)	n. g. (-14,2; -0,51); 0,035	n. g. (-8,69; 5,06); 0,604	MMRM
Paroxetin 20 mg	85	22,22 (22,48)	-9,63 <sup>e</sup> (2,51)	n. g. (-12,4; 1,32); 0,113		
Placebo	88	24,18 (25,99)	-4,09 <sup>e</sup> (2,49)			
HMAT-A						
Duloxetin 80 mg	80	22,44 (21,47)	-4,35 (2,45)	n. g.; 0,731	n. g.; ≤ 0,05	MMRM
Paroxetin 20 mg	87	20,59 (22,42)	-11,46 (2,42)	n. g.; 0,015		
Placebo	89	18,76 (19,87)	-3,18 (2,40)			
Perahia 2006b						
Duloxetin 80 mg	93	39,2 (25,8) <sup>d</sup>	-15,49 <sup>e</sup> (2,04)	n. g. (-10,99; -0,15); 0,044	n. g. (-7,74; 3,22); 0,418	MMRM
Duloxetin 120 mg	102	36,0 (25,9) <sup>d</sup>	-11,23 <sup>e</sup> (1,94)	n. g. (-6,62; 3,98); 0,625	n. g. (-3,36; 7,36); 0,464	
Paroxetin 20 mg	97	35,6 (25,3) <sup>d</sup>	-13,23 <sup>e</sup> (2)	n. g. (-8,68; 2,05); 0,225		
Placebo	99	34,5 (26,6) <sup>d</sup>	-9,91 <sup>e</sup> (1,95)			
<b>ältere Patienten</b>						
Raskin 2007						
Wise 2007						
Duloxetin 60 mg	201	30,50 (25,93)	-4,83 <sup>f</sup> (1,95)	-4,34 <sup>e</sup> (-10,41; 1,73); 0,161		LOCF
Placebo	102	33,69 (28,59)	-0,50 <sup>f</sup> (2,57)			
<b>Langzeitstudie (Rückfallprävention)</b>						
Perahia 2006a						
Duloxetin 60 mg	132	15,80 (19,40)	n. g.	n. g.; n. g. <sup>g</sup>		MMRM
Placebo	137	17,68 (23,81)	n. g.			

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): VAS – Item „Overall Pain Severity“ (Duloxetin; primäre Auswertung)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.*

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik

c: N randomisiert, da Zahl der Patienten in Auswertung nicht genannt

d: Angaben beziehen sich auf die randomisierten Patienten, da für die ausgewerteten Patienten keine Studienbeginn-Angaben vorliegen.

e: Adjustierte Werte (LS means).

f: Adjustierte Änderungen

g: In der Publikation sowie im Studienbericht werden die Ergebnisse einer Median Change Analysis berichtet ( $p = 0,101$ ).

KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: versus

## Ergebnisse der Meta-Analysen – VAS-Gesamtscore

Eine Meta-Analyse der Zielgröße Remission im Vergleich von Duloxetin und Placebo im Subpool der Studien mit VAS-Daten erbrachte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Duloxetin, der antidepressive Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo im Subpool der Studien mit VAS-Daten war also gegeben und es erfolgte eine weitere Analyse der Daten zur VAS.

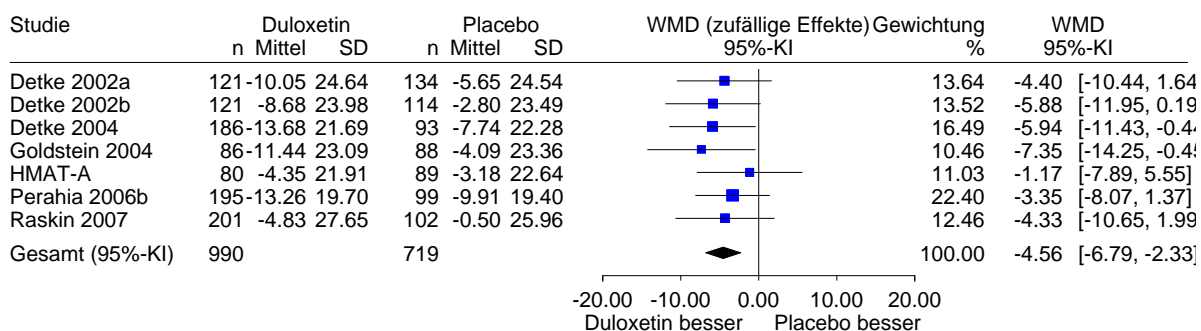
Abbildung 27 und Abbildung 28 zeigen die Meta-Analysen zur Zielgröße VAS Gesamtscore. Basierend auf den bereits bekannten 2 Studienpools („Kurzzeit“- und „Langzeit“-Akutstudien) waren folgende Meta-Analysen durchführbar:

- eine Analyse vs. Placebo
- eine Analyse vs. Paroxetin (der einzige Komparator im Subpool der VAS-Studien)

Somit waren alle Einzelstudienenergebnisse (bis auf die unter „Ergebnisse der Einzelstudien“ oben genannten) in Meta-Analysen enthalten.

Es wurden jeweils die Ergebnisse der primären Auswertungsstrategie jeder Studie (LOCF oder MMRM) berücksichtigt. Mehrere Dosierungen zu einer Substanz wurden pro Studie zusammengefasst.

Gesamt-Score, Change from Baseline (VAS - Overall Pain Severity)  
Duloxetin vs. Placebo

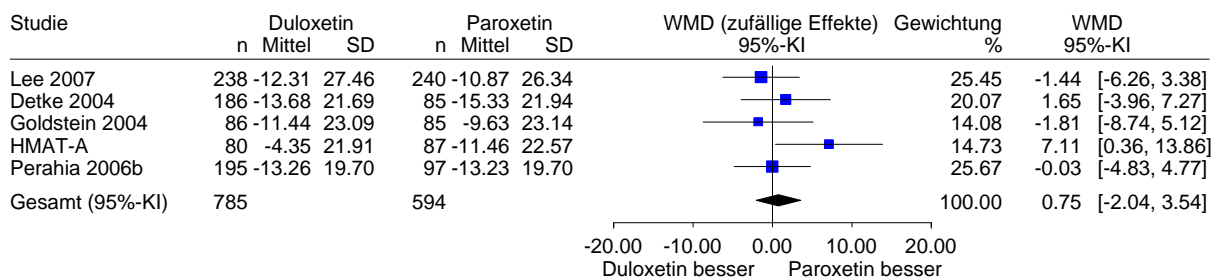


Heterogenität:  $Q=2.29$ ,  $df=6$  ( $p=0.892$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-4.01 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 27: Meta-Analyse VAS-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (VAS - Overall Pain Severity)  
Duloxetine vs. Paroxetin



Heterogenität:  $Q=4.92$ ,  $df=4$  ( $p=0.295$ ),  $I^2=18.8\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=0.53$  ( $p=0.598$ ),  $\tau^2=1.913$

### Abbildung 28: Meta-Analyse VAS-Gesamtscore, Duloxetine vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Die Meta-Analysen der Zielgröße VAS-Gesamtscore zeigten im Vergleich von Duloxetine und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetine bei homogener Datenlage (siehe Abbildung 27). Wiederum stellte sich jedoch die Frage nach der Relevanz dieses Effekts bzw. der beobachteten Effektstärke. Anhand der Literatur fanden sich keine Angaben zu einer solchen Einschätzung der VAS, wie z. B. eine Minimal Important Difference (MID) für den Gruppenunterschied. Daher wurde für die Interpretation der Effekte ein statistisches Maß herangezogen. Eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen wird nach einer Interpretation des Cohen's d als kleiner Effekt angesehen [62]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag für die gepoolten Studien bei -0,20 (95 %-KI [-0,30; -0,10]). Hierbei reichte die obere Grenze des Konfidenzintervalls in den Bereich oberhalb eines kleinen Effekts von -0,2, während die untere Grenze im Bereich eines kleinen Effekts blieb. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Der Vergleich von Duloxetine und Paroxetin (Abbildung 28) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied bei niedriger Heterogenität.

Damit blieb, unter Berücksichtigung der nicht mit Sicherheit einzuschätzenden Relevanz des beobachteten Effekts, für die Schmerzsymptomatik gemessen mit einer VAS in der ambulanten Akuttherapie der Depression der Nutzen von Duloxetine unklar und es ergab sich kein Beleg für einen Nutzen. Die Langzeitstudie zur Rückfallprävention lieferte unzureichende Daten, welche keine weitere Interpretation zuließen. Es konnte kein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetine gegenüber Paroxetin erbracht werden (Akuttherapie).

## BPI (Brief Pain Inventory)

Wie Tabelle 25 zu entnehmen ist, wurden in 2 Studien zur Akuttherapie BPI-Daten erhoben und berichtet. Hierbei handelte es sich um placebokontrollierte Studien.

Für eine detaillierte Beschreibung des BPI siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Die beiden relevanten Studien waren zugleich die einzigen, in denen die Schmerzsymptomatik als primärer Ergebnisparameter verwendet wurde und explizit nur Schmerzpatienten, anhand bestimmter BPI-Scores, eingeschlossen wurden. Hierbei war das „BPI-Average Pain Item“ als primärer Zielparameter definiert. Zusätzlich wurden auch andere Daten berichtet, z. B. weitere BPI-Items sowie Werte zur Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten. Tabelle 29 konzentriert sich auf die Ergebnisse zur Intensität des Schmerzes insgesamt („BPI-Average Pain Item“).

Eine Meta-Analyse beider Studien zur Zielgröße Remission im Vergleich von Duloxetin und Placebo wies eine zu hohe Heterogenität auf, um einen Gesamtschätzer zu ermitteln. Diese Heterogenität war in den unterschiedlichen Ergebnissen der beiden Studien begründet. Es erfolgte somit keine weitere Analyse bzw. Darstellung und Diskussion der BPI-Daten zum Pool der beiden Studien, ebenso erfolgte keine Diskussion der Einzelergebnisse.

Tabelle 29: BPI – Item „Average Pain“ (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %KI); p-Wert vs. Placebo	Auswertung
<b>Akutstudien</b>					
<b>lediglich placebokontrolliert</b>					
Brannan 2005					
Duloxetin 60 mg	132	4,85 (1,69) <sup>c</sup>	-2,32 (0,21)	n. g.; 0,066	MMRM
Placebo	136	4,62 (1,54) <sup>c</sup>	-1,80 (0,20)		
Brecht 2007					
Duloxetin 60 mg	156	5,7 (1,6) <sup>c</sup>	-2,57 (0,20) <sup>d</sup>	-0,94 (-1,48; -0,40); 0,0008 <sup>d</sup>	MMRM
Placebo	159	5,7 (1,6) <sup>c</sup>	-1,64 (0,19) <sup>d</sup>		
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>					
a: Zahl der Patienten in der Auswertung					
b: BPI „Average Pain“-Item; negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik					
c: Angaben beziehen sich auf die randomisierten Patienten, da für die ausgewerteten Patienten keine Studienbeginn-Angaben vorliegen.					
d: Adjustierte Änderungen					
BPI: Brief Pain Inventory, KI: Konfidenzintervall, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus					

## **Gesamtergebnis für Schmerz**

Daten zum Einfluss auf eine Schmerzsymptomatik (gemessen anhand der VAS) wurden in 10 Studien erhoben und berichtet, wobei aufgrund des nicht vorliegenden antidepressiven Nutzens in einer Studie nur die Ergebnisse von 9 Studien betrachtet wurden.

Die Meta-Analyse der VAS im Vergleich von Duloxetin und Placebo ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar und wurde nicht belegt. Das Ergebnis der einzigen Rückfallpräventionsstudie lieferte unklare Daten zum Vergleich von Duloxetin und Placebo, welche keine weitere Interpretation zuließen. Eine Meta-Analyse der Daten zu Duloxetin und Paroxetin erzielte keinen statistisch signifikanten Unterschied und somit keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

Zusammenfassend blieb für die Zielgröße Schmerz in der ambulanten Akuttherapie der Depression der Nutzen von Duloxetin unklar. Es zeigte sich kein Beleg für einen Nutzen. Für die Langzeittherapie zur Rückfallprävention wurden nur sehr limitierte Daten berichtet, welche keine weiteren Schlüsse zuließen. Ein Zusatznutzen gegenüber Paroxetin konnte nicht belegt werden.

### 5.2.2.3.3 Kognition

#### MMSE (Mini Mental State Examination)

Der Einfluss auf eine kognitive Begleitsymptomatik wurde lediglich in einer Studie untersucht und berichtet (siehe Tabelle 25). Raskin 2007 beschrieb den Effekt von Duloxetin auf die MMSE in einer placebokontrollierten Studie mit älteren Patienten.

Für eine detaillierte Beschreibung der MMSE siehe Anhang E. Eine Zunahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Das Einzelergebnis dieser Studie bezogen auf die Remission erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin gegenüber Placebo. Damit war eine Betrachtung auf Einzelsymptomebene zulässig.

Tabelle 30: MMSE (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studien- beginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswer- tung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>Akutstudien</b>						
<b>ältere Patienten</b>						
Raskin 2007						
Wise 2007						
Duloxetin 60 mg	201	27,42 (2,57)	0,29 <sup>c</sup> (0,17)	0,04; (-0,48; 0,57) <sup>c</sup> ; p = 0,87		-
Placebo	102	27,36 (2,45)	0,24 <sup>c</sup> (0,22)			LOCF
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>						
a: Zahl der Patienten in Auswertung						
b: positive Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik						
c: Adjustierte Werte (LS means)						
KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMSE: Mini Mental State Examination, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus						

In dieser Studie zeigten sich vergleichbare Veränderungen im Sinne einer geringfügigen Verbesserung der Kognition für Duloxetin und Placebo (siehe Tabelle 30). Der Unterschied der beiden Behandlungen war nicht statistisch signifikant.

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass in der Studie von Raskin 2007 nicht die MMSE, sondern ein anderes Maß zur Kognition als primärer Endpunkt definiert war. Der „Composite Cognitive Score“, ein zusammengesetztes Instrument aus 4 verschiedenen Skalen, zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied im Mittelwert zum Ende der Studie zugunsten von Duloxetin. Dieses Instrument ist jedoch nicht in den relevanten Skalenpool dieser



Nutzenbewertung eingegangen, da es sich in seiner Kombination verschiedener Skalen und deren Aufsummierung nicht um ein validiertes Instrument handelt.

### **Gesamtergebnis für Kognition**

Anhand der für diese Nutzenbewertung relevanten Daten ergab sich in der ambulanten Akuttherapie der Depression bei älteren Menschen kein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo im Sinne einer positiven Beeinflussung der Kognition.

#### **5.2.2.3.4 Somatische Symptome**

##### **SSI (Somatic Symptom Inventory)**

Wie Tabelle 25 zu entnehmen ist, wurden in 7 Studien zur Akuttherapie SSI-Daten erhoben und berichtet. Hierbei handelte es sich um 2 placebokontrollierte und die aktiv- bzw. aktiv- und placebokontrollierten Studien mit Paroxetin als Vergleichssubstanz. Für eine detaillierte Beschreibung des SSI siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores stellt eine Verbesserung der Symptomatik dar.

##### **Ergebnisse der Einzelstudien – SSI-Gesamtscore**

Tabelle 31 liefert einen Überblick über die Daten der Einzelstudien zum SSI. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle.

Alle Studien gingen hierbei mit ihren Ergebnissen komplett in die Meta-Analysen ein.

Tabelle 31: SSI-28 (Duloxetin; primäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studien- beginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>Akutstudien</b>						
<b>lediglich placebokontrolliert</b>						
Detke 2002a						
Duloxetin 60 mg	117	1,87 (0,66)	-0,39 <sup>c</sup> (0,04)	n. g. (-0,17; 0,04); 0,208		MMRM
Placebo	128	1,89 (0,59)	-0,32 <sup>c</sup> (0,04)			
Detke 2002b						
Duloxetin 60 mg	114	1,91 (0,62)	-0,38 <sup>c</sup> (0,04)	n. g. (-0,23; 0,02); 0,086		MMRM
Placebo	112	1,93 (0,63)	-0,27 <sup>c</sup> (0,04)			
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>						
Lee 2007						
Duloxetin 60 mg	238	2,20 (0,69)	-0,50 <sup>c</sup> (0,04)	-0,02 (-0,13; 0,09); 0,6970		LOCF
Paroxetin 20 mg	240	2,31 (0,70)	-0,48 <sup>c</sup> (0,04)			
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>						
Detke 2004						
Duloxetin 80 mg	93	2,09 (0,64)	-0,4 <sup>c</sup> (0,05)	n. g. (-0,29; -0,04); 0,012	n. g. (-0,05; 0,21); 0,226	MMRM
Duloxetin 120 mg	93	2,14 (0,64)	-0,44 <sup>c</sup> (0,05)	n. g. (-0,33; -0,08); 0,002	n. g. (-0,09; 0,17); 0,530	
Paroxetin 20 mg	85	2,23 (0,73)	-0,49 <sup>c</sup> (0,05)	n. g. (-0,38; -0,11); < 0,001		
Placebo	93	2,09 (0,69)	-0,24 <sup>c</sup> (0,05)			
Goldstein 2004						
Duloxetin 80 mg	86	1,74 (0,57)	-0,24 <sup>c</sup> (0,05)	n. g. (-0,18; 0,07); 0,409	n. g. (-0,14; 0,11); 0,790	MMRM
Paroxetin 20 mg	85	1,72 (0,49)	-0,22 <sup>c</sup> (0,05)	n. g. (-0,16; 0,09); 0,581		
Placebo	88	1,69 (0,56)	-0,18 <sup>c</sup> (0,05)			

(Fortsetzung)

Tabelle 31 (Fortsetzung): SSI-28 (Duloxetin; primäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studien- beginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>						
<b>HMAT-A</b>						
Duloxetin 80 mg	80	1,62 (0,42)	-0,21 (0,05)	n. g.; 0,469	n. g.; n. g.	MMRM
Paroxetin 20 mg	87	1,74 (0,54)	-0,20 (0,05)	n. g.; 0,594		
Placebo	89	1,70 (0,53)	-0,16 (0,05)			
<b>Perahia 2006b</b>						
Duloxetin 80 mg	92	2,34 (0,67)	-0,39 <sup>c</sup> (0,06)	n. g. (-0,18; 0,13); 0,769	n. g. (-0,14; 0,17); 0,860	MMRM
Duloxetin 120 mg	102	2,33 (0,73)	-0,42 <sup>c</sup> (0,05)	n. g. (-0,21; 0,09); 0,441	n. g. (-0,17; 0,13); 0,776	
Paroxetin 20 mg	96	2,29 (0,67)	-0,4 <sup>c</sup> (0,06)	n. g. (-0,19; 0,12); 0,634		
Placebo	99	2,25 (0,75)	-0,36 <sup>c</sup> (0,05)			
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>						
a: Zahl der Patienten in der Auswertung						
b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik						
c: Adjustierte Änderungen						
KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SSI: Somatic Symptom Inventory, vs.: versus						

## Ergebnisse der Meta-Analysen – SSI-Gesamtscore

Eine Meta-Analyse der Zielgröße Remission im Vergleich von Duloxetin und Placebo, im Subpool der Studien mit Daten zur SSI, erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin, der antidepressive Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo im Subpool der Studien mit diesen Daten war also gegeben. Es konnte eine weitere Analyse der Daten zum SSI erfolgen.

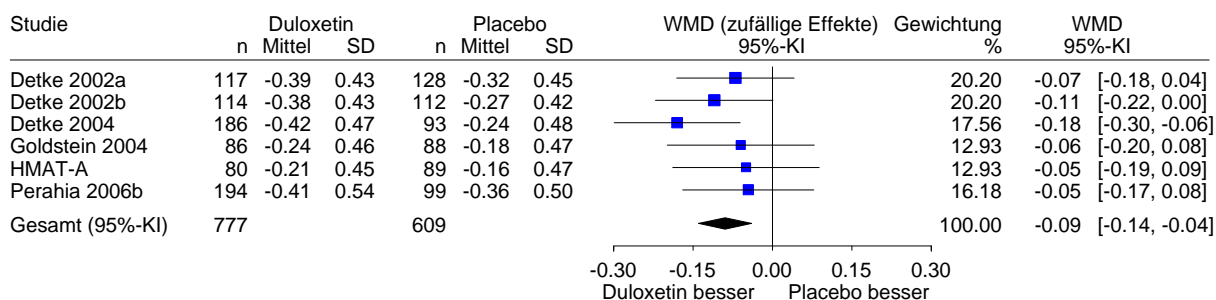
Abbildung 29 und Abbildung 30 zeigen die Meta-Analysen zum SSI-Gesamtscore. Basierend auf den bekannten 2 Studienpools („Kurzzeit“- und „Langzeit“-Akutstudien) waren folgende Meta-Analysen durchführbar:

- eine Analyse vs. Placebo
- eine Analyse vs. Paroxetin (der einzige Komparator im Subpool der SSI-Studien)

Somit waren, wie bereits oben beschrieben, alle Einzelstudienresultate in Meta-Analysen enthalten.

Es wurden jeweils die Ergebnisse der primären Auswertungsstrategie jeder Studie (LOCF oder MMRM) berücksichtigt und mehrere Studienarme einer Substanz wurden pro Studie zusammengefasst.

Gesamt-Score, Change from Baseline (SSI-28)  
Duloxetin vs. Placebo

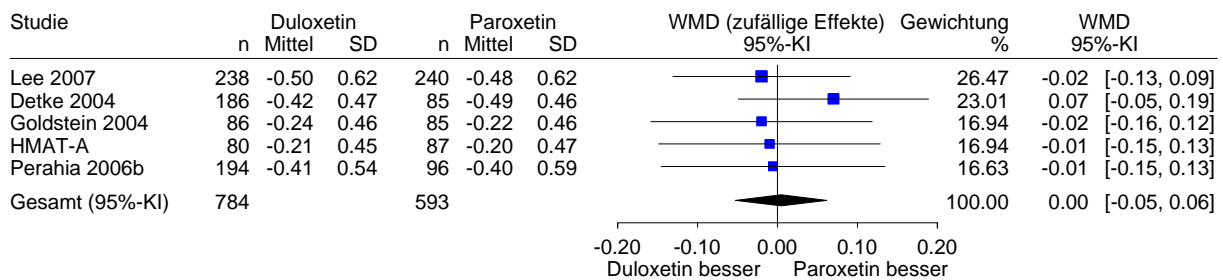


Heterogenität:  $Q=3.44$ ,  $df=5$  ( $p=0.633$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-3.52$  ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 29: Meta-Analyse SSI-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SSI: Somatic Symptom Inventory, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (SSI-28)  
Duloxetine vs. Paroxetin



Heterogenität:  $Q=1.54$ ,  $df=4$  ( $p=0.820$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=0.16$  ( $p=0.870$ ),  $\tau^2=0.000$

### Abbildung 30: Meta-Analyse SSI-Gesamtscore, Duloxetine vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SSI: Somatic Symptom Inventory, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Die Meta-Analyse des SSI-Gesamtscore zeigte im Vergleich von Duloxetine und Placebo einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Duloxetine (siehe Abbildung 29). Auch hier fanden sich anhand der Literatur keine Angaben zu einer Einschätzung der Relevanz eines solchen Gruppenunterschieds beim SSI (z. B. eine Minimal Important Difference (MID)). Es wurde deshalb ein statistisches Maß zur Interpretation herangezogen. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag für die gepoolten Studien bei -0,19 (95 %-KI [-0,30; -0,08]). Hierbei reichte die obere Grenze des Konfidenzintervalls an den Nulleffekt, die untere Grenze in den Bereich eines kleinen Effekts herein, der nach einer Interpretation des Cohen's d bei einer Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen liegt [62]. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Der Vergleich von Duloxetine und Paroxetin (Abbildung 30) erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Zusammenfassend war der Nutzen von Duloxetine, unter Berücksichtigung der nicht mit Sicherheit einzuschätzenden Relevanz des beobachteten Effekts, für das SSI in der ambulanten Akuttherapie der Depression unklar. Daher ergab sich kein Beleg für einen Nutzen. Ein Zusatznutzen von Duloxetine gegenüber Paroxetin konnte nicht belegt werden.

### SQ-SS (Symptom Questionnaire Somatic Subscale)

Zwei Studien berichteten Daten zum SQ-SS (siehe Tabelle 25). Hierbei handelte es sich um placebokontrollierte Studien: eine Akut- und eine Langzeitstudie. Für eine detaillierte

Beschreibung des SQ-SS siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik. In den vorliegenden Studien wurden z. T. auch einzelne Items des SQ-SS (z. B. Ergebnisse nur zu Schmerz-Items der Skala) dargestellt. Tabelle 32 konzentriert sich auf die Ergebnisse zum Gesamtscore der somatischen Subskala.

Die Einzelergebnisse dieser Studien bezogen auf die Remission erbrachten für Brannan 2005 kein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin gegenüber Placebo, bei Perahia 2006a lag über die Rückfallraten ein antidepressiver Nutzen vor. Damit war eine Betrachtung auf Einzelsymptomebene nur für die Langzeitstudie zulässig.

Tabelle 32: SQ-SS (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studien- beginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert vs. Placebo	Auswer- tung
<b>Akutstudien</b>					
<b>lediglich placebokontrolliert</b>					
Brannan 2005					
Duloxetin 60 mg	141 <sup>c</sup>	n. g.	n. g.	n. g.; „n. s.“	LOCF
Placebo	141 <sup>c</sup>	n. g.	n. g.		
<b>Langzeitstudie (Rückfallprävention)</b>					
Perahia 2006a					
Duloxetin 60 mg	128	6,04 (4,13)	-0,56 <sup>d</sup> (0,22)	n. g. (-1,1; 0,26); 0,224	<i>MMRM</i>
Placebo	137	5,99 (4,64)	-0,14 <sup>d</sup> (0,27)		
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>					
a: Zahl der Patienten in Auswertung					
b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik					
c: N randomisiert, da Zahl der Patienten in Auswertung nicht genannt					
d: Adjustierte Werte (LS means)					
KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SQ-SS: Symptom Questionnaire Somatic Subscale, vs.: versus					

Die Ergebnisse bei Perahia 2006a lieferten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Duloxetin und Placebo. Somit ergab sich kein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin in der Langzeittherapie.

### **Gesamtergebnis für somatische Symptome**

Daten zum Einfluss auf somatische Symptome (gemessen anhand SSI und / oder SQ-SS) wurden in 9 Studien erhoben und berichtet, wobei aufgrund des nicht vorliegenden antidepressiven Nutzens in einer Studie nur die Ergebnisse von 8 Studien betrachtet wurden.

Die Meta-Analyse des SSI im Vergleich von Duloxetin und Placebo ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar und wurde nicht belegt. Der Vergleich von Duloxetin und Paroxetin erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die Ergebnisse zum SQ-SS bei Perahia 2006a lieferten keinen statistisch signifikanten Unterschied von Duloxetin gegenüber Placebo.

Zusammenfassend war aus der Analyse der Daten zum Einfluss auf somatische Symptome in der ambulanten Akuttherapie der Depression der Nutzen von Duloxetin unklar. Es lag kein Beleg für einen Nutzen vor. Eine placebokontrollierte Studie zur Langzeittherapie / Rückfallprävention erbrachte keinen Beleg für einen Nutzen. Ein Zusatznutzen in der Akuttherapie gegenüber Paroxetin konnte ebenfalls nicht belegt werden.

#### **5.2.2.4 Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik**

##### **Rückfall / Rezidiv**

Es konnte lediglich eine Studie mit Duloxetin identifiziert werden, in der über mindestens 6 Monate doppelblind und nach Randomisierung Rückfallraten evaluiert wurden. Bei Perahia 2006a schloss sich nach der Screeningphase und einer 12 Wochen dauernden offenen Studienphase mit 60 mg Duloxetin eine Randomisierung der Responder an. Bei den Teilnehmern wurde nach Randomisierung entweder die Duloxetindosis über eine Woche halbiert und dann abgesetzt oder die Duloxetindosis von 60 mg für 26 Wochen weitergeführt.

Ein Rückfall war definiert als Anstieg des CGI-S um mindestens 2 Punkte verglichen mit dem Wert zum Zeitpunkt 12 Wochen für 2 konsekutive Visiten (Ausgangswert für die Erhaltungsphase, siehe Tabelle 18). Außerdem mussten die Kriterien für eine Major Depression entsprechend den Kriterien des MINI-Depressions-Moduls des DSM-IV erfüllt sein. Studienteilnehmer mit einem Rückfall konnten in eine doppelt verblindete sogenannte Rescue-Phase eintreten. In dieser Phase wurde bei denjenigen, die bisher Placebo erhalten hatten, eine Behandlung mit 60 mg Duloxetin begonnen. Bei denjenigen, die bisher 60 mg Duloxetin erhalten hatten, wurde die Dosis auf 120 mg erhöht. Daten zur Rescue-Phase werden hier nicht berichtet.

Von den in diese Rescue-Phase eingeschlossenen Patienten wurden 26 von den Studienärzten nicht entsprechend den Studienkriterien eingeschlossen und beendeten damit die Studie, ohne dass die Protokollkriterien für einen Rückfall erfüllt waren. Die Studienärzte waren der Ansicht, dass die Patienten (6 in der Duloxetingruppe und 20 in der Placebogruppe) die zusätzliche Therapie der Rescue-Phase benötigten. Bei diesen Patienten wurde in der primären Auswertungsstrategie nicht von einem Rückfall ausgegangen. Dies führte damit eher zu einer konservativen Schätzung, da die Zahl in der Placebogruppe deutlich größer ist.



Tabelle 33: Rückfallraten gemessen anhand des CGI-S und der DSM-IV-Kriterien (Duloxetin)

Studie	N <sup>a</sup>	Zeitraum	Rückfall- rate <sup>b</sup>	p-Wert Gruppen- unterschied <sup>c</sup>	Geschätzte Rückfallwahr- scheinlichkeit <sup>d</sup>	p-Wert Gruppen- unterschied <sup>e</sup>
<b>Langzeitstudie (Rückfallprävention)</b>						
Perahia 2006a						
Duloxetin 60 mg	132	26 Wochen	23 (17,4)	0,042	19,7	0,004
Placebo	137	26 Wochen	39 (28,5)		38,3	
a: Zahl der Patienten in Auswertung b: Anzahl der Patienten mit Rückfall (%) c: Fisher's Exakt-Test d: Kaplan-Meier-Schätzer in % e: log-rank-Test CGI: Clinical Global Impressions Scale, DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders						

Tabelle 33 zeigt, dass Duloxetin 60 mg einem Placebo sowohl in der Rückfallrate als auch in der Rückfallwahrscheinlichkeit statistisch signifikant überlegen war.

### Verschlechterung der Symptomatik

Tabelle 23 stellt die mittlere Veränderung des HAMD-Gesamtscores dar (siehe Abschnitt 5.2.2.2). Für die Studie von Perahia 2006a zeigte sich zum Ende der Studie eine mittlere Veränderung des HAMD-17-Scores von 4,99 in der Placebogruppe im Vergleich zu 0,62 Scorepunkten in der Duloxetin-Gruppe bei einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Duloxetin, welches eine kleinere mittlere Veränderung und damit stabilere Werte über die Zeit zeigte ( $p < 0,001$ , MMRM). Eine Cohen's-d-Berechnung ergab eine Effektgröße gemessen in Standardabweichungen, die mit -0,70 (95 %-KI [-0,95; -0,45]) komplett im Bereich eines kleinen Effekts lag, der in einer Interpretation des Cohen's d mit 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen angegeben wird [62]. Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war somit auszugehen.

### Gesamtergebnis für Rückfall / Rezidiv und Verschlechterung der Symptomatik

Insgesamt zeigte sich anhand der Ergebnisse der einzigen eingeschlossenen Langzeitstudie zur Rückfallprävention ein Hinweis auf einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo. Dieses Resultat basiert auf den Rückfallraten sowie auf dem Ergebnis des HAMD-Gesamtscores.

### 5.2.2.5 Mortalität

Im Folgenden werden die in den Studien dokumentierten Todesfälle dargestellt. Insgesamt waren Daten zur Mortalität für 15 der 16 Duloxetin-Studien vorhanden.

Tabelle 34: Mortalität (Duloxetin)

Studie N <sup>a</sup>	Mortalität N (%)
<b>Akutstudien</b>	
<b>lediglich placebokontrolliert</b>	
Brannan 2005 Duloxetin N = 141 Placebo N = 141	0 (0) 0 (0)
Brecht 2007 Duloxetin N = 162 Placebo N = 165	0 (0) 0 (0)
Detke 2002a Duloxetin N = 128 Placebo N = 139	0 (0) 0 (0)
Detke 2002b Duloxetin N = 123 Placebo N = 122	0 (0) 0 (0)
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>	
Khan 2007 Duloxetin N = 133 Escitalopram N = 137	k. A. k. A.
Lee 2007 Duloxetin N = 237 Paroxetin N = 239	0 (0) 0 (0)
Wade 2007 Duloxetin N = 151 Escitalopram N = 143	1 <sup>b</sup> (0,7): SUE „Committed suicide“, nicht explizit als Todesfall wiederholt. 0 (0)
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>	
Detke 2004 Duloxetin 80 mg N = 95 <sup>c</sup> Duloxetin 120 mg N = 93 <sup>c</sup> Paroxetin N = 86 <sup>c</sup> Placebo N = 93 <sup>c</sup>	0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)
Goldstein 2002 Duloxetin N = 70 <sup>c</sup> Fluoxetin N = 33 <sup>c</sup> Placebo N = 70 <sup>c</sup>	0 (0) 0 (0) 0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Mortalität (Duloxetin)

<b>Studie N<sup>a</sup></b>	<b>Mortalität N (%)</b>
Goldstein 2004 Duloxetin 80 mg N = 91 <sup>c</sup> Paroxetin N = 87 <sup>c</sup> Placebo N = 89 <sup>c</sup>	0 (0) 0 (0) 0 (0)
HMAQ-B Duloxetin N = 82 <sup>c</sup> Fluoxetin N = 37 <sup>c</sup> Placebo N = 75 <sup>c</sup>	0 (0) 0 (0) 0 (0)
HMAT-A Duloxetin 80 mg N = 84 <sup>c</sup> Paroxetin N = 89 <sup>c</sup> Placebo N = 90 <sup>c</sup>	1 (1,2) <sup>b</sup> 0 (0) 0 (0)
Nierenberg 2007 Akutphase Duloxetin N = 273 <sup>c</sup> Escitalopram N = 274 <sup>c</sup> Placebo N = 137 <sup>c</sup>	0 (0) 1 (0,4) <sup>b</sup> 0 (0)
Pigott 2007 (Akut-) und Extensionsphase Duloxetin N = 273 <sup>c</sup> Escitalopram N = 274 <sup>c</sup> Placebo N = 137 <sup>c</sup>	0 (0) 1 (0,4) <sup>b</sup> 0 (0)
Perahia 2006b Duloxetin 80mg N = 93 <sup>c</sup> Duloxetin 120 mg N = 103 <sup>c</sup> Paroxetin N = 97 <sup>c</sup> Placebo N = 99 <sup>c</sup>	0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)
<b>ältere Patienten</b>	
Raskin 2007 Wise 2007 Duloxetin N = 207 <sup>c</sup> Placebo N = 104 <sup>c</sup>	0 (0) 0 (0)
<b>Langzeitstudie (Rückfallprävention)</b>	
Perahia 2006a Duloxetin N = 136 <sup>c</sup> Placebo N = 142 <sup>c</sup>	0 (0) 0 (0)
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i> a: Safety Population, wenn nicht anders spezifiziert b: Prozente berechnet c: Alle randomisierten Patienten k. A.: keine Angaben, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

## **Ergebnisse der Einzelstudien – Mortalität**

Tabelle 34 liefert einen vollständigen Überblick der Daten zur Mortalität. In der großen Mehrheit der Studien gab es keine Todesfälle. Eine Escitalopram-kontrollierte Studie und eine Paroxetin- und placebokontrollierte Studie berichteten jeweils einen vollendeten Suizid bzw. einen Todesfall unter Duloxetin. In einer Escitalopram- und placebokontrollierten Studie wurde ein Todesfall unter Escitalopram berichtet.

Es ist zu beachten, dass die vorliegenden Studien in ihrer Größe und Dauer nicht primär auf die Untersuchung der Mortalität ausgelegt waren. Eine Interpretation dieser Ergebnisse ist somit in ihrer Aussagekraft limitiert und liefert keine abschließende Klärung bezüglich dieser Zielgröße.

Insgesamt erscheint die Ereignisrate jedoch so niedrig, dass kein klarer Vor- oder Nachteil einer Substanz herausgearbeitet werden konnte. Die Meta-Analysen finden sich im Anhang (alle Gruppenunterschiede statistisch nicht signifikant, Abbildung 178 bis Abbildung 182). Die Meta-Analysen wurden jeweils mit der Risikodifferenz als Effektmaß durchgeführt, um auch Studien ohne Ereignisse berücksichtigen zu können.

Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten ergab sich somit kein Beleg für einen Schaden oder größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo oder gegenüber den Komparatoren der Wirkstoffklasse SSRI (Fluoxetin, Paroxetin, Escitalopram).

### **5.2.2.6 Suizidalität / Suizide / versuchte Suizide**

Zur Bewertung des Therapieziels der Verhinderung bzw. Verringerung des Auftretens von Suizidalität wurde für diese Nutzenbewertung die Operationalisierung über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gewählt. Hierbei wurden diejenigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, welche anhand ihres Wortlauts Suizidalität als wahrscheinlich erscheinen ließen. Einfache Fälle von Überdosierung ohne Absichtsangabe wurden nicht aufgenommen. Insgesamt waren Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für alle Duloxetin-Studien vorhanden.

Tabelle 35: Suizidalität als SUE (Duloxetin)

<b>Studie N<sup>a</sup></b>	<b>SUEs zu Suizidalität N (%)</b>
<b>Akutstudien</b>	
<b>lediglich placebokontrolliert</b>	
Brannan 2005 Duloxetin N = 141 Placebo N = 141	0 (0) 0 (0)
Brecht 2007 Duloxetin N = 162 Placebo N = 165	0 (0) 0 (0)
Detke 2002a Duloxetin N = 128 Placebo N = 139	0 (0) 0 (0)
Detke 2002b Duloxetin N = 123 Placebo N = 122	0 (0) 0 (0)
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>	
Khan 2007 Duloxetin N = 133 Escitalopram N = 137	0 (0) 0 (0)
Lee 2007 Duloxetin N = 237 Paroxetin N = 239	2 (0,8) <sup>b</sup> : 2 x Suizidversuch 0 (0)
Wade 2007 Duloxetin N = 151 Escitalopram N = 143	1 (0,7): Verübter Selbstmord 0 (0)
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>	
Detke 2004 Duloxetin 80 mg N = 95 <sup>c</sup> Duloxetin 120 mg N = 93 <sup>c</sup> Paroxetin N = 86 <sup>c</sup> Placebo N = 93 <sup>c</sup>	0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)
Goldstein 2002 Duloxetin N = 70 <sup>c</sup> Fluoxetin N = 33 <sup>c</sup> Placebo N = 70 <sup>c</sup>	0 (0) 0 (0) 0 (0)
Goldstein 2004 Duloxetin 80 mg N = 91 <sup>c</sup> Paroxetin N = 87 <sup>c</sup> Placebo N = 89 <sup>c</sup>	0 (0) 0 (0) 0 (0)
HMAQ-B Duloxetin N = 82 <sup>c</sup> Fluoxetin N = 37 <sup>c</sup> Placebo N = 75 <sup>c</sup>	0 (0) 0 (0) 0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 35 (Fortsetzung): Suizidalität als SUE (Duloxetin)

Studie N <sup>a</sup>	SUEs zu Suizidalität N (%)
HMAT-A Duloxetin 80 mg N = 84 <sup>c</sup> Paroxetin N = 89 <sup>c</sup> Placebo N = 90 <sup>c</sup>	0 (0) 0 (0) 0 (0)
Nierenberg 2007 Akutphase Duloxetin N = 273 <sup>c</sup> Escitalopram N = 274 <sup>c</sup> Placebo N = 137 <sup>c</sup>	0 (0) 0 (0) 0 (0)
Pigott 2007 (Akut-) und Extensionsphase Duloxetin N = 273 <sup>c</sup> Escitalopram N = 274 <sup>c</sup> Placebo N = 137 <sup>c</sup>	1 (0,4) <sup>b</sup> : <i>Suizidale Depression</i> 0 (0) 0 (0)
Perahia 2006b Duloxetin 80mg N = 93 <sup>c</sup> Duloxetin 120 mg N = 103 <sup>c</sup> Paroxetin N = 97 <sup>c</sup> Placebo N = 99 <sup>c</sup>	0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)
<b>ältere Patienten</b>	
Raskin 2007 Wise 2007 Duloxetin N = 207 <sup>c</sup> Placebo N = 104 <sup>c</sup>	1 (0,5): Absichtliche Überdosis 1 (1,0): Suizidgedanken
<b>Langzeitstudie (Rückfallprävention)</b>	
Perahia 2006a Duloxetin N = 136 <sup>c</sup> Placebo N = 142 <sup>c</sup>	1 (0,7): <i>Suizidgedanken</i> 0 (0)
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i> a: Safety Population, wenn nicht anders spezifiziert b: Prozente berechnet c: Alle randomisierten Patienten SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

### Ergebnisse der Einzelstudien – Suizidalität

Tabelle 35 stellt die Anzahl der relevanten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse inklusive der übersetzten Kodierung auf Einzelstudienebene dar. In der großen Mehrheit der Studien gab es keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Kontext Suizidalität. Von den berichteten Fällen entfielen 6 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Suizidalität auf Duloxetin, eins auf Placebo und keins auf die Vergleichssubstanzen.

Die vorliegenden Studien waren nicht primär auf die Untersuchung der Suizidalität ausgelegt, weshalb die Analyse in diesem Bericht auch auf die relativ ergebnissichere Extraktion von

schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zum Thema beschränkt wurde. Eine Interpretation dieser Daten ist jedoch ebenfalls nur limitiert durchführbar und liefert keine abschließende Klärung bezüglich der Zielgröße Suizidalität (siehe hierzu auch die Erläuterung in der Diskussion, Abschnitt 6).

Insgesamt erschien die Ereignisrate sehr niedrig. Auch wenn sich numerisch ein Unterschied erkennen ließ, konnte unter Beachtung der o. g. Limitationen der Auswertung kein klarer Vor- oder Nachteil einer Substanz herausgearbeitet werden. Die Meta-Analysen finden sich im Anhang (alle Gruppenunterschiede statistisch nicht signifikant, Abbildung 183 bis Abbildung 188). Die Berechnung der Meta-Analysen erfolgte anhand der Risikodifferenz, um auch Studien ohne Ereignisse berücksichtigen zu können.

Unter Berücksichtigung der limitierten Aussagekraft der Daten ergab sich somit kein Beleg für einen Schaden oder größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo oder gegenüber den Komparatoren der Wirkstoffklasse SSRI (Fluoxetin, Paroxetin, Escitalopram).

### 5.2.2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Beurteilung des Therapieziels Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die in Tabelle 36 dargestellten Skalen berücksichtigt. Die Tabelle zeigt eine Sortierung der Studien nach Komparatoren und stellt auch mehrere Publikationen zu einer Studie getrennt dar, um einen einmaligen Überblick der verfügbaren Daten zu ermöglichen. Insgesamt kann für die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von einer guten Datenverfügbarkeit ausgegangen werden, es fehlen lediglich erhobene Daten zur Extensionsphase der Studie Nierenberg 2007.

Tabelle 36: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Lebensqualität (Duloxetin)

	Lebensqualität				
	SF-36	EQ-5D	QLDS	Q-LES-Q	GLF
<b>Akutstudien</b>					
<b>lediglich placebokontrolliert</b>					
Brannan 2005	-	-	-	-	-
Brecht 2007	-	-	-	-	-
Detke 2002a	-	-	●	-	-
Detke 2002b	-	-	●	-	-
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>					
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>					
Escitalopram					
Nierenberg 2007 HMCR Akutphase	-	-	-	●	-
Pigott 2007 HMCR (Akut-) und Extensionsphase	-	-	-	(●)	-
Clayton 2007 HMCR Akut- und Extensionsphase (sexuelle Dysfunktion)	-	-	-	(●)	-
Fluoxetin					
Goldstein 2002	●	-	-	-	-
HMAQ-B	●	-	-	-	-
Paroxetin					
Detke 2004	-	-	-	-	-
Goldstein 2004	-	-	●	-	-
HMAT-A	-	-	●	-	-
Perahia 2006b	-	-	-	-	-
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>					
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>					
Escitalopram					
Khan 2007	-	-	-	●	-
Wade 2007	●	-	-	-	-

(Fortsetzung)



Tabelle 36 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Lebensqualität (Duloxetine)

	Lebensqualität				
	SF-36	EQ-5D	QLDS	Q-LES-Q	GLF
Paroxetin					
Lee 2007	-	-	-	-	-
<b>spezielle Fragestellungen</b>					
<b>ältere Patienten</b>					
Raskin 2007 HMBV	●	-	-	-	-
Wise 2007 HMBV	●	-	-	-	-
<b>Langzeitstudie (Rückfallprävention)</b>					
Perahia 2006a	-	-	●	-	-
Die dargestellten Skalen entsprechen dem Gesamtpool der für den vorliegenden Nutzenbericht berücksichtigten Skalen (für Duloxetine und Venlafaxin). (●): Daten erhoben aber nicht berichtet ●: Daten berichtet EQ-5D: Euroqol EQ-5D, GLF: General Life Functioning Scale, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, SF-36: Short-Form-36					

### SF-36 (Short-Form-36)

Wie Tabelle 36 zu entnehmen ist, wurden in 4 Studien zur Akuttherapie SF-36-Daten erhoben und berichtet. Hierbei handelte es sich um 2 Fluoxetin- und placebokontrollierte, eine Escitalopram-kontrollierte Studie sowie die placebokontrollierte Studie bei älteren Patienten.

Für eine detaillierte Beschreibung des SF-36 siehe Anhang E. Eine Zunahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

### Ergebnisse der Einzelstudien – SF-36

Tabelle 37 liefert einen Überblick über die Daten der Einzelstudien zum SF-36. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle.

Eine Studie ging in keine Meta-Analyse ein: Die Studie Wade 2007 war die einzige „Langzeit“-Akutstudie. Bezüglich der Einzelergebnisse dieser Studie wurde jedoch nur berichtet, dass der Vergleich von Duloxetine und Escitalopram für alle 8 Subskalen des SF-36 keinen statistisch signifikanten Unterschied erbrachte.

Tabelle 37: SF-36 (Duloxetin; primäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>Akutstudien</b>						
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>						
Wade 2007 für alle 8 Subskalen						
Duloxetin 60 mg	141	n. g.	n. g.		„n. s.“	LOCF
Escitalopram 20 mg	146	n. g.	n. g.			
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>						
Goldstein 2002 <sup>c</sup>						
Summenscore „psychische Gesundheit“						
Duloxetin 40–120 mg	57	22,67 (7,8)	14,42 (15,4)	n. g.; 0,024	n. g.; n. g.	LOCF
Fluoxetin 20 mg	29	24,90 (6,9)	12,44 (14,3)	n. g.; 0,184		
Placebo	59	23,65 (7,2)	8,28 (11,9)			
Summenscore „körperliche Gesundheit“						
Duloxetin 40–120 mg	57	53,87 (9,9)	-1,34 (8,0)	n. g.; 0,060	n. g.; n. g.	LOCF
Fluoxetin 20 mg	29	51,89 (12,0)	-0,02 (7,5)	n. g.; 0,453		
Placebo	59	52,54 (10,6)	1,30 (8,3)			
Subskala „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“						
Duloxetin 40–120 mg	57	65,18 (16,9)	6,82 (12,9)	n. g.; 0,937	n. g.; n. g.	LOCF
Fluoxetin 20 mg	29	59,41 (23,2)	8,83 (13,7)	n. g.; 0,682		
Placebo	59	62,61 (21,5)	7,08 (13,4)			

(Fortsetzung)

Tabelle 37 (Fortsetzung): SF-36 (Duloxetin; primäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
Subskala „psychisches Wohlbefinden“						
Duloxetin 40–120 mg	57	37,75 (12,7)	22,79 (21,1)	n. g.; 0,004	n. g.; n. g.	LOCF
Fluoxetin 20 mg	29	33,24 (12,0)	25,10 (25,0)	n. g.; 0,027		
Placebo	59	36,76 (14,7)	12,12 (20,2)			
HMAQ-B <sup>d</sup>						
Summenscore „psychische Gesundheit“						
Duloxetin 40–120 mg	69	23,29 (9,0)	15,21 (14,5)	n. g.; 0,082	n. g.; n. g.	LOCF
Fluoxetin 20 mg	30	24,44 (8,2)	12,62 (15,5)	n. g.; 0,533		
Placebo	65	24,90 (7,5)	10,71 (13,0)			
Summenscore „körperliche Gesundheit“						
Duloxetin 40–120 mg	69	53,16 (10,5)	-0,47 (7,4)	n. g.; 0,400	n. g.; n. g.	LOCF
Fluoxetin 20 mg	30	50,67 (10,1)	1,03 (9,0)	n. g.; 0,307		
Placebo	65	51,85 (9,7)	-1,29 (8,7)			
Subskala „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“						
Duloxetin 40–120 mg	70	66,94 (20,2)	4,53 (15,6)	n. g.; 0,090	n. g.; n. g.	LOCF
Fluoxetin 20 mg	30	65,13 (20,6)	4,17 (15,5)	n. g.; 0,290		
Placebo	65	64,86 (21,1)	0,92 (15,9)			

(Fortsetzung)

Tabelle 37 (Fortsetzung): SF-36 (Duloxetin; primäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
Subskala „psychisches Wohlbefinden“						
Duloxetin 40–120 mg	70	35,07 (13,6)	27,10 (24,2)	n. g.; 0,028	n. g.; n. g.	LOCF
Fluoxetin 20 mg	30	35,60 (11,1)	23,73 (23,6)	n. g., 0,337		
Placebo	65	37,60 (13,3)	18,15 (20,4)			
<b>ältere Patienten</b>						
Raskin 2007 Wise 2007						
Summenscore „psychische Gesundheit“						
Duloxetin 60 mg	196	32,24 (10,52)	8,93 (13,08)	2,15 (-0,54; 4,84); 0,117 <sup>c</sup>		LOCF
Placebo	98	32,12 (11,35)	6,68 (10,99)			
Summenscore „körperliche Gesundheit“						
Duloxetin 60 mg	196	41,41 (11,05)	1,16 (7,92)	1,75 (0,02; 3,48); 0,047 <sup>c</sup>		LOCF
Placebo	98	41,95 (10,70)	-0,75 (6,75)			
Subskala „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“						
Duloxetin 60 mg	197	56,24 (21,90)	8,18 (17,97)	4,34 (0,69; 7,98); 0,020 <sup>c</sup>		LOCF
Placebo	99	55,75 (21,34)	3,88 (15,63)			
Subskala „psychisches Wohlbefinden“						
Duloxetin 60 mg	197	42,89 (19,43)	17,04 (22,78)	5,29 (0,53; 10,06); 0,030 <sup>c</sup>		LOCF
Placebo	100	44,38 (21,89)	10,59 (19,47)			

(Fortsetzung)

Tabelle 37 (Fortsetzung): SF-36 (Duloxetin; primäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
Subskala „körperliche Schmerzen“						
Duloxetin 60 mg	197	52,26 (24,21)	8,77 (22,71)	6,83 (2,01; 11,66); 0,006 <sup>e</sup>		LOCF
Placebo	100	52,24 (24,21)	1,90 (19,89)			
Subskala „körperliche Funktionsfähigkeit“						
Duloxetin 60 mg	197	55,45 (26,99)	5,02 (18,27)	3,92 (-0,56; 8,4); 0,086 <sup>e</sup>		LOCF
Placebo	99	57,15 (27,75)	0,36 (19,94)			
Subskala „emotionale Rollenfunktion“						
Duloxetin 60 mg	197	26,90 (33,05)	17,77 (43,58)	2,13 (-6,9; 11,16); 0,643		LOCF
Placebo	100	22,33 (34,51)	18,17 (40,97)			
Subskala „körperliche Rollenfunktion“						
Duloxetin 60 mg	196	33,93 (38,52)	10,33 (38,46)	3,21 (-5,04; 11,46); 0,444 <sup>e</sup>		LOCF
Placebo	99	34,85 (36,56)	6,82 (34,59)			
Subskala „soziale Funktionsfähigkeit“						
Duloxetin 60 mg	197	47,02 (24,87)	15,55 (28,18)	5,95 (0,07; 11,82); 0,047 <sup>e</sup>		LOCF
Placebo	100	50,63 (27,49)	7,25 (25,57)			
Subskala „Vitalität“						
Duloxetin 60 mg	197	31,68 (19,64)	13,04 (22,89)	3,86 (-1,04; 8,76); 0,122		LOCF
Placebo	100	33,08 (22,46)	8,27 (22,03)			

(Fortsetzung)

Tabelle 37 (Fortsetzung): SF-36 (Duloxetin; primäre Auswertung)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.*

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Positive Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Lebensqualität; Rohwerte

c: *Für die Subskalen „körperliche Funktionsfähigkeit“ und „körperliche Rollenfunktion“ wird nur angegeben, dass in der Placebogruppe die Änderungen numerisch größer, aber nicht statistisch relevant waren. Für die Subskalen „Vitalität“, „soziale Funktionsfähigkeit“, „emotionale Rollenfunktion“ und „körperliche Schmerzen“ wird nur angegeben, dass in der Duloxetingruppe die Verbesserungen numerisch größer gegenüber Placebo waren.*

d: *Für die Subskalen „körperliche Funktionsfähigkeit“, „Vitalität“ und „körperliche Schmerzen“ wird nur angegeben, dass in der Duloxetingruppe ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo beobachtet wurde. Für die Subskalen „körperliche Rollenfunktion“, „soziale Funktionsfähigkeit“ und „emotionale Rollenfunktion“ wird nur angegeben, dass in der Duloxetingruppe die Verbesserungen numerisch größer gegenüber Placebo waren.*

e: Behandlungsunterschied der adjustierten Werte (LS means)

KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SF-36: Short-Form-36, vs.: versus

## Ergebnisse der Meta-Analysen – SF-36

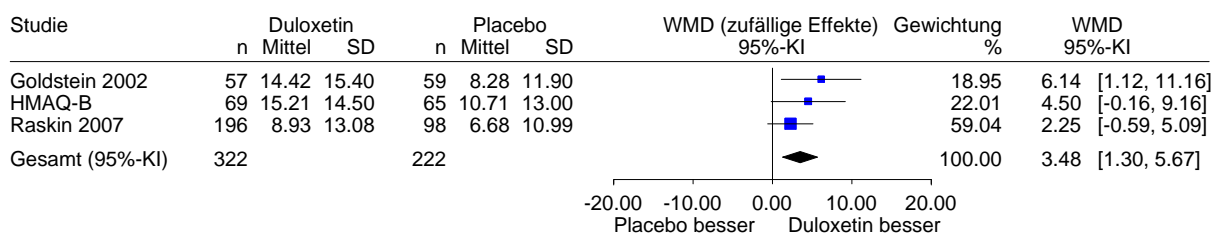
Abbildung 31 bis Abbildung 34 zeigen die Meta-Analysen zum SF-36. Basierend auf den vorbestimmten 2 Studienpools („Kurzzeit“- und „Langzeit“-Akutstudien) wurden die folgenden Meta-Analysen berechnet:

- 2 Analysen vs. Placebo (nur „Kurzzeit“- Akutstudien, da nur eine der beiden „Langzeit“- Akutstudien SF-36 Daten lieferte, siehe Kapitel zu Einzelstudienresultaten oben)
- 2 Analysen vs. Fluoxetin (der einzige Komparator mit SF-36-Daten)

Somit waren alle Einzelstudienresultate der beiden Summenscores „psychische Gesundheit“ und „körperliche Gesundheit“ in Meta-Analysen enthalten.

Es wurden jeweils die Ergebnisse der primären Auswertungsstrategie jeder Studie (LOCF oder MMRM) berücksichtigt. Mehrere Dosisstufen zu einer Substanz wurden pro Studie zusammengefasst.

Gesamt-Score, Change from Baseline (SF-36 - Psych. Gesundheit)  
Duloxetin vs. Placebo

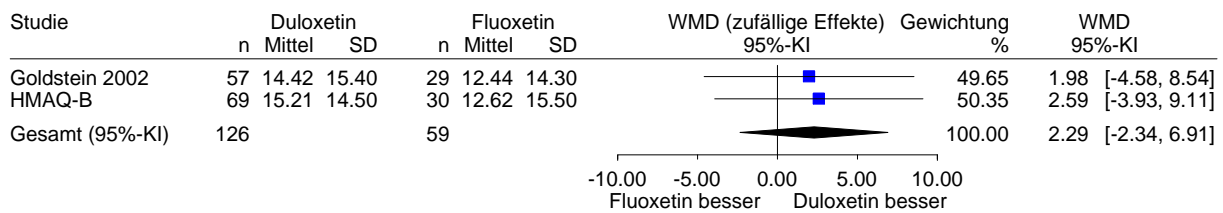


Heterogenität:  $Q=1.98$ ,  $df=2$  ( $p=0.371$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z$  Score= $3.12$  ( $p=0.002$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 31: Meta-Analyse SF-36, Summenscore psychische Gesundheit, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SF-36: Short-Form-36, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (SF-36 - Psych. Gesundheit)  
Duloxetin vs. Fluoxetin

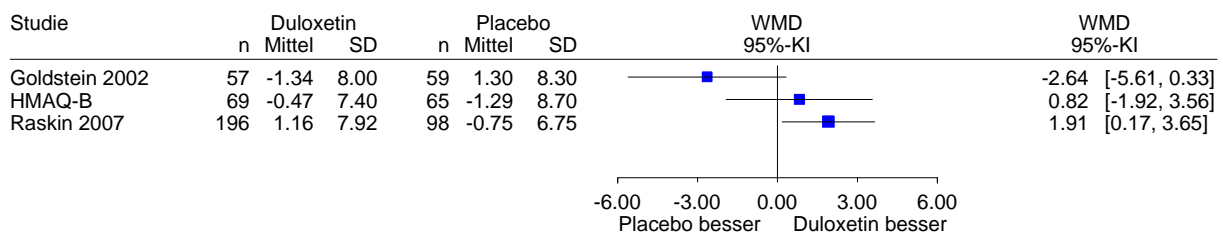


Heterogenität:  $Q=0.02$ ,  $df=1$  ( $p=0.897$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.97 ( $p=0.332$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 32: Meta-Analyse SF-36, Summenscore psychische Gesundheit, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SF-36: Short-Form-36, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (SF-36 - Körperl. Gesundheit)  
Duloxetin vs. Placebo

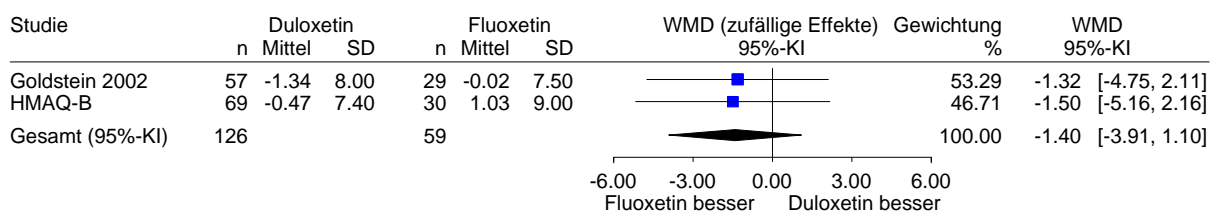


Heterogenität:  $Q=6.73$ ,  $df=2$  ( $p=0.034$ ),  $I^2=70.3\%$

Abbildung 33: Meta-Analyse SF-36, Summenscore körperliche Gesundheit, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SF-36: Short-Form-36, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (SF-36 - körperl. Gesundheit)  
Duloxetin vs. Fluoxetin



Heterogenität:  $Q=0$ ,  $df=1$  ( $p=0.944$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.1 ( $p=0.272$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 34: Meta-Analyse SF-36, Summenscore körperliche Gesundheit, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SF-36: Short-Form-36, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference



Die Meta-Analysen des SF-36 zeigten unterschiedliche Ergebnisse bezogen auf die beiden Summenscores.

Für den Summenscore psychische Gesundheit ergab sich im Vergleich von Duloxetin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin (siehe Abbildung 31). Um die Relevanz dieses Effekts bzw. der beobachteten Effektstärke einzuschätzen, wurde auf eine Cohen's-d-Berechnung zurückgegriffen. Die Effektgröße bei den gepoolten Studien ergab mit 0,28 (95 %-KI [0,10; 0,45]) Punkten somit ein Ergebnis bei dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb von 0,2 lag. Nach einer Interpretation des Cohen's d umfasst ein kleiner Effekt eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen [62]. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Vergleich von Duloxetin und Fluoxetin (Abbildung 32) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Aus der Analyse des Summenscores psychische Gesundheit in der ambulanten Akuttherapie der Depression blieb der Nutzen von Duloxetin unklar und wurde nicht belegt. Ein Zusatznutzen gegenüber Fluoxetin wurde ebenfalls nicht belegt.

Für den Summenscore körperliche Gesundheit zeigte sich im Vergleich von Duloxetin und Placebo ein sehr heterogenes Bild, weshalb kein Gesamtschätzer ermittelt wurde (siehe Abbildung 33). Die Ergebnisse der Einzelstudien waren gegenläufig. Der Effekt von Duloxetin auf den Summenscore körperliche Gesundheit blieb damit unklar. Der Vergleich von Duloxetin und Fluoxetin (Abbildung 34) ergab auch für den Summenscore körperliche Gesundheit keinen statistisch signifikanten Unterschied bei niedriger Heterogenität.

Damit zeigte sich für den Summenscore körperliche Gesundheit in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin. Ein Zusatznutzen gegenüber Fluoxetin wurde ebenfalls nicht belegt.

Diese Ergebnisse für die beiden Summenscores psychische und körperliche Gesundheit ließen sich in der Betrachtung der zum Teil limitiert berichteten Subskalen nicht mit klarem Muster zuteilen. Auf eine ausführlichere Beschreibung der einzelnen Subskalen pro Studie wird verzichtet.

Bezogen auf die „Langzeit“-Akuttherapie ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin gegenüber Escitalopram (nicht statistisch signifikantes Ergebnis für alle 8 Subskalen).

### **QLDS (Quality of Life in Depression Scale)**

In 5 Studien wurden QLDS-Daten erhoben und berichtet (siehe Tabelle 36). Es handelte sich um 4 Akutstudien (2 placebokontrollierte und 2 Paroxetin- und placebokontrollierte Studien) sowie die Langzeitstudie. Die Daten der 2 placebokontrollierten Studien sowie der Langzeitstudie lagen nur in Form der sekundär definierten Analyse LOCF vor. Daten zur primär definierten MMRM Analyse fehlten. Für eine detaillierte Beschreibung der QLDS siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

### **Ergebnisse der Einzelstudien – QLDS-Gesamtscore**

Tabelle 38 ermöglicht einen Überblick über die Daten der einzelnen Studien. Die Darstellung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle.

Eine Studie konnte nicht in die Meta-Analyse integriert werden: Die Langzeitstudie zur Rückfallprävention war die Einzige ihrer Art unter den eingeschlossenen Studien.

Im Ergebnis lieferte die Rückfallpräventionsstudie im Vergleich zu Placebo einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Duloxetin. Während die Werte unter Duloxetin über den Beobachtungszeitraum hinweg stabiler geblieben waren, nahm die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Placebo im Mittel ab. Bezüglich der Relevanz dieses Einzelergebnisses fand sich kein Hinweis auf einen Richtwert in der Literatur. Daher wurde eine Cohen's-d-Berechnung durchgeführt. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag für diese einzelne Studie bei -0,41 (95 %-KI [-0,68; -0,13]). Damit reichte das Konfidenzintervall in den Bereich eines mittleren, nach oben oberhalb des Bereichs eines kleinen Effekts, welcher nach einer Interpretation des Cohen's d eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen umfasst [62]. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Tabelle 38: QLDS-Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>Akutstudien</b>						
<b>lediglich placebokontrolliert</b>						
Detke 2002a						
Duloxetin 60 mg	99	19,74 (7,62)	-10,65 (9,62) <sup>c</sup>	-2,5 <sup>d</sup> (-4,78; -0,22); 0,032		LOCF <sup>c</sup>
Placebo	110	18,60 (7,64)	-7,36 (8,78) <sup>c</sup>			
Detke 2002b						
Duloxetin 60 mg	103	17,01 (7,21)	-8,36 (9,01) <sup>c</sup>	-4,09 <sup>d</sup> (-6,42; -1,76); 0,001		LOCF <sup>c</sup>
Placebo	95	17,85 (8,10)	-4,41 (9,31) <sup>c</sup>			
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>						
Goldstein 2004						
Duloxetin 80 mg	78	17,22 (7,67)	-10,76 <sup>d</sup> (1,05)	-2,89 (-5,79; 0); 0,050	n. g. (-3,77; 1,94); 0,528	MMRM
Paroxetin 20 mg	72	17,60 (8,49)	-9,85 <sup>d</sup> (1,04)	-1,98 (-4,86; 0,9); 0,178		
Placebo	80	15,21 (7,32)	-7,87 <sup>d</sup> (1,07)			
HMAT-A						
Duloxetin 80 mg	73	17,96 (8,67)	-8,32 <sup>d</sup> (0,95)	n. g.; 0,106	n. g.; n. g.	MMRM
Paroxetin 20 mg	75	17,21 (7,49)	-9,38 <sup>d</sup> (0,94)	n. g.; 0,015		
Placebo	82	15,88 (8,49)	-6,21 <sup>d</sup> (0,92)			
<b>Langzeitstudie (Rückfallprävention)</b>						
Perahia 2006a						
Duloxetin 60 mg	105	5,85 (7,24)	-0,01 <sup>d</sup> (0,82)	-3,46 (-5,54; -1,37); 0,001		LOCF <sup>c</sup>
Placebo	100	4,46 (5,41)	3,45 <sup>d</sup> (0,86)			

(Fortsetzung)

Tabelle 38 (Fortsetzung): QLDS-Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.*

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik

c: SD

d: Adjustierte Werte (LS means)

e: Keine MMRM-Auswertung durchgeführt (primäre Analyse für HAMD / MADRS), Daten wurden nur zu Studienbeginn und am Endpunkt erhoben.

HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus

## Ergebnisse der Meta-Analysen – QLDS-Gesamtscore

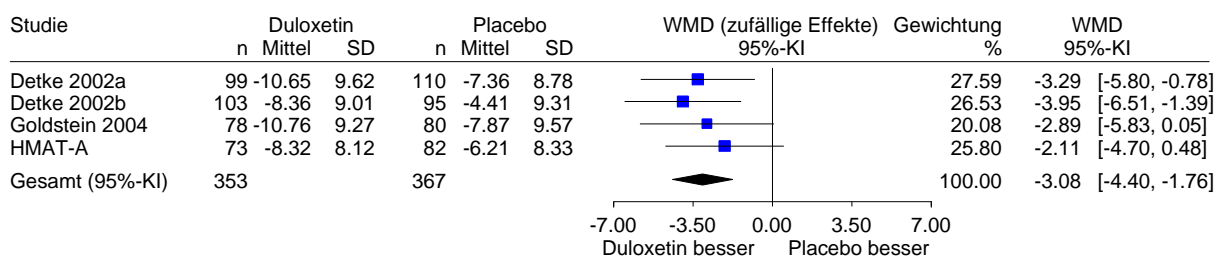
Abbildung 35 und Abbildung 36 zeigen die Meta-Analysen zur QLDS. Es konnten folgende Meta-Analysen durchgeführt werden:

- eine Analyse vs. Placebo (nur „Kurzzeit“-Akutstudien)
- eine Analyse vs. Paroxetin (der einzige Komparator mit QLDS-Daten)

Somit waren alle Einzelstudienresultate (bis auf die oben beschriebene Langzeitstudie) in Meta-Analysen enthalten.

Es wurden jeweils, wenn vorhanden, die Ergebnisse der primären Auswertungsstrategie jeder Studie (LOCF oder MMRM) berücksichtigt. Mehrere Studienarme zu einer Substanz wurden pro Studie zusammengefasst.

Gesamt-Score, Change from Baseline (QLDS)  
Duloxetin vs. Placebo

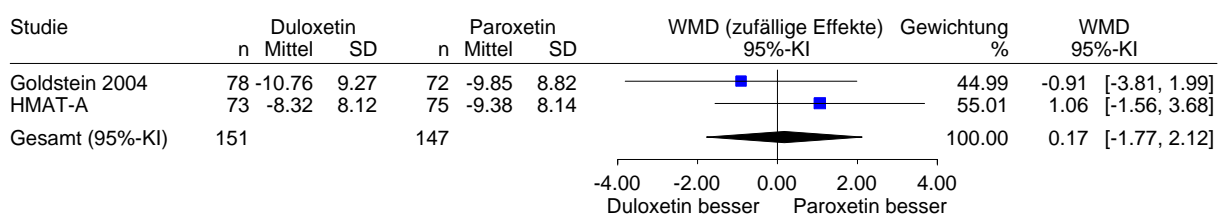


Heterogenität:  $Q=1.03$ ,  $df=3$  ( $p=0.795$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-4.59$  ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 35: Meta-Analyse QLDS-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (QLDS)  
Duloxetin vs. Paroxetin



Heterogenität:  $Q=0.98$ ,  $df=1$  ( $p=0.323$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=0.18$  ( $p=0.861$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 36: Meta-Analyse QLDS-Gesamtscore, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Die Meta-Analysen der QLDS zeigten im Vergleich von Duloxetin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin (siehe Abbildung 35). Auch hier wurde für eine Einschätzung der Relevanz des Gruppenunterschieds Cohen's d berechnet. In einer Interpretation des Cohen's d wird eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen als kleiner Effekt benannt [62]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag bei den gepoolten Studien mit -0,34 (95 %-KI [-0,49; -0,20]) somit im Bereich eines kleinen Effekts. Hierbei lag das gesamte Konfidenzintervall in diesem Bereich. Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war somit auszugehen.

Der Vergleich von Duloxetin und Paroxetin (Abbildung 36) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Somit ergab sich für die QLDS in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin. In der einzigen Studie zur Langzeittherapie / Rückfallprävention blieb der Nutzen dagegen unklar, weswegen kein Beleg für einen Nutzen vorlag. Der Vergleich von Duloxetin mit Paroxetin zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin in der Akuttherapie.

### Q-LES-Q (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire)

Tabelle 36 zeigt 2 Studien zur Akuttherapie, in denen Q-LES-Q-Daten erhoben und berichtet wurden. Dies waren eine aktiv- und placebokontrollierte sowie eine aktivkontrollierte Studie (Vergleichssubstanz jeweils Escitalopram). Für eine detaillierte Beschreibung des Q-LES-Q siehe Anhang E. Eine Zunahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 39: Q-LES-Q (Duloxetin; primäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin		Auswertung
				Differenz (95 %-KI); p-Wert vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>Akutstudien</b>						
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>						
Khan 2007						
Duloxetin 60 mg	126	44,3 (9,1)	10,6 (11,9)	n. g.; „n. s.“		LOCF
Escitalopram 10–20 mg	136	44,2 (10,0)	12,2 (11,3)			
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>						
Nierenberg 2007 (Akutphase)						
Duloxetin 60 mg	273 <sup>c</sup>	n. g.	n. g.	n. g.; „sign.“	n. g.; „n. s.“	MMRM
Escitalopram 10 mg	274 <sup>c</sup>	n. g.	n. g.	n. g.; „n. s.“		
Placebo	137 <sup>c</sup>	n. g.	n. g.			
Pigott 2007 (Akut- und Extensionsphase)						
Duloxetin 60–120 mg	273 <sup>c</sup>			nicht berichtet		
Escitalopram 10–20 mg	274 <sup>c</sup>					
Placebo	137 <sup>c</sup>					
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>						
a: Zahl der Patienten in der Auswertung						
b: Positive Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik						
c: N randomisiert, da Zahl der Patienten in Auswertung nicht genannt						
KI: Konfidenzintervall, n. g.: nicht berichtet; n. s.: nicht signifikant, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; sign.: signifikant, vs.: versus						

Die lediglich Escitalopram-kontrollierte Studie von Khan 2007 erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied der Substanzen. Bei Nierenberg 2007 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo bei ansonsten nicht statistisch signifikanten Ergebnissen berichtet, dies konnte jedoch nicht anhand von Werten nachvollzogen werden, weshalb die Relevanz des statistisch signifikanten Effekts unsicher bleibt. Für die Extensionsphase dieser Studie wurden keine Daten berichtet (siehe Tabelle 39). Damit ergab sich für den Q-LES-Q kein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin gegenüber Escitalopram. Der Nutzen im Vergleich von Duloxetin gegenüber Placebo war aufgrund fehlender Werte unklar. Es ergab sich kein Beleg für einen Nutzen.

## **Gesamtergebnis für gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Daten zum Einfluss auf gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand SF-36, QLDS und Q-LES-Q) wurden in 11 Studien erhoben und berichtet.

Die Meta-Analysen des SF-36 zeigten für den Summenscore psychische Gesundheit ein im Vergleich von Duloxetin und Placebo statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Vergleich von Duloxetin und Fluoxetin ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Somit blieb der Nutzen von Duloxetin in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo unklar und es lag kein Beleg für einen Nutzen vor. Ein Zusatznutzen gegenüber Fluoxetin wurde nicht belegt. Für den Summenscore körperliche Gesundheit wurde im Vergleich von Duloxetin und Placebo aufgrund hoher Heterogenität kein Gesamtschätzer ermittelt. Die Ergebnisse der Einzelstudien waren hierbei konträr. Der Vergleich von Duloxetin und Fluoxetin ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Damit zeigte sich für den Summenscore körperliche Gesundheit in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin. Ein Zusatznutzen gegenüber Fluoxetin wurde ebenfalls nicht belegt. Bezogen auf die „Langzeit“-Akuttherapie ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin gegenüber Escitalopram (nicht statistisch signifikantes Ergebnis für alle 8 Subskalen).

Die Meta-Analysen der QLDS zeigten im Vergleich von Duloxetin und Placebo in der Kurzzeittherapie ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin. Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war auszugehen. Die einzige Rückfallpräventionsstudie zeigte im Vergleich von Duloxetin und Placebo ein anderes Endergebnis. Hier resultierte zwar auch ein statistisch signifikanter Vorteil für Duloxetin, die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Vergleich von Duloxetin und Paroxetin ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Somit ergab sich für die QLDS in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin. Dieses Ergebnis wurde in der einzigen Studie zur Langzeittherapie / Rückfallprävention nicht gezeigt, hier blieb der Nutzen unklar und wurde nicht belegt. Der Vergleich von Duloxetin mit Paroxetin zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin in der Akuttherapie.

Für den Q-LES-Q ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin gegenüber Escitalopram. Der Nutzen im Vergleich von Duloxetin gegenüber Placebo war aufgrund fehlender Werte unklar. Es gab somit keinen Beleg für einen Nutzen.

Zusammenfassend zeigte sich für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität in der ambulanten Akuttherapie der Depression ein Beleg für einen Nutzen, der jedoch lediglich für die QLDS beobachtet wurde. Somit ergab sich dieser Nutzen anhand einer krankheitsspezifischen Skala. Die generischen Lebensqualitätsskalen SF-36 und Q-LES-Q



erbrachten keinen Beleg für einen Nutzen bzw. blieb der Nutzen von Duloxetin unklar (siehe auch Abschnitt 6, Diskussion). Auch in der Rückfallprävention der Depression ergab sich ein Effekt, dessen Relevanz nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte, auch hier blieb der Nutzen unklar und wurde nicht belegt. Ein Zusatznutzen wurde im Vergleich von Duloxetin und Fluoxetin, Paroxetin sowie Escitalopram in der Akuttherapie nicht belegt.

### 5.2.2.8 Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit

Zur Beurteilung des Therapieziels Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus wurden die in Tabelle 40 dargestellten Skalen berücksichtigt. Die Sortierung der Studien nach Komparatoren stellt auch mehrere Publikationen zu einer Studie getrennt dar, um einen einmaligen Überblick der verfügbaren Daten zu ermöglichen. Wie die Übersicht zeigt, ist für die Studien, welche eine Skalenerhebung zu sozialem Funktionsniveau ankündigten, eine gute Datenverfügbarkeit gegeben.

Tabelle 40: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – soziales Funktionsniveau (Duloxetine)

	Soziales Funktionsniveau			
	EWPS	SAS-SR	WPAI	SDS
<b>Akutstudien</b>				
<b>lediglich placebokontrolliert</b>				
Brannan 2005	-	-	-	-
Brecht 2007	-	-	-	-
Detke 2002a	-	-	-	-
Detke 2002b	-	-	-	-
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>				
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>				
Escitalopram				
Nierenberg 2007 Akutphase	●	-	-	●
Pigott 2007 (Akut-) und Extensionsphase	●	-	-	●
Clayton 2007 Akut- und Extensionsphase, sexuelle Dysfunktion	(●)	-	-	(●)
Fluoxetin				
Goldstein 2002	-	-	-	-
HMAQ-B	-	-	-	-
Paroxetin				
Detke 2004	-	-	-	●
Goldstein 2004	-	-	-	-
HMAT-A	-	-	-	-
Perahia 2006b	-	-	-	■
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>				
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>				
Escitalopram				
Khan 2007	-	-	-	-
Wade 2007	-	-	-	●
Paroxetin				
Lee 2007	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 40 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – soziales Funktionsniveau (Duloxetin)

	Soziales Funktionsniveau			
	EWPS	SAS-SR	WPAI	SDS
<b>spezielle Fragestellungen</b>				
<b>ältere Patienten</b>				
Raskin 2007 HMBV	-	-	-	-
Wise 2007 HMBV	-	-	-	-
<b>Langzeitstudie (Rückfallprävention)</b>				
Perahia 2006a	-	-	-	●
<p>Die dargestellten Skalen entsprechen dem Gesamtpool der für den vorliegenden Nutzenbericht berücksichtigten Skalen (für Duloxetin und Venlafaxin).</p> <p>■: Daten stammen hauptsächlich aus den Studienberichten der Hersteller.</p> <p>(●): Daten erhoben aber nicht berichtet</p> <p>●: Daten berichtet</p> <p>EWPS: Endicott Work Productivity Scale, SAS-SR: Social Adjustment Scale-Self-Report, SDS: Sheehan Disability Scale, WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</p>				

## EWPS (Endicott Work Productivity Scale)

Wie Tabelle 40 zu entnehmen ist, wurden lediglich in einer Studie EWPS-Daten erhoben und berichtet. Die zugrunde liegende Studie bestand aus einer Akut- und Extensionsphase (Escitalopram- und placebokontrolliert). Für eine detaillierte Beschreibung der EWPS siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 41: EWPS (Duloxetin; primäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin		Auswertung
				Differenz (95 %-KI); p-Wert vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>Akutstudien</b>						
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>						
Nierenberg 2007 (Akutphase)						
Duloxetin 60 mg	273 <sup>c</sup>	n. g.	n. g.	n. g.; „n. s.“	n. g.; „n. s.“	MMRM
Escitalopram 10 mg	274 <sup>c</sup>	n. g.	n. g.	n. g.; „n. s.“		
Placebo	137 <sup>c</sup>	n. g.	n. g.			
Pigott 2007 (Akut-) und Extensionsphase)						
Duloxetin 60–120 mg	273 <sup>c</sup>	n. g.	n. g.	n. g.; „n. s.“	n. g.; „n. s.“	MMRM
Escitalopram 10–20 mg	274 <sup>c</sup>	n. g.	n. g.	n. g.; „n. s.“		
Placebo	137 <sup>c</sup>	n. g.	n. g.			
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>						
a: Zahl der Patienten in der Auswertung						
b: negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik						
c: N randomisiert, da Zahl der Patienten in Auswertung nicht genannt						
EWPS: Endicott Work Productivity Scale, KI: Konfidenzintervall, n. g.: nicht berichtet; n. s.: nicht signifikant; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler, vs.: versus						

Aus der Studie von Nierenberg / Pigott 2007 standen keine Daten zum Gesamtscore zur Verfügung. Die Autoren gaben lediglich an, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Duloxetin, Placebo und Escitalopram auftraten (siehe Tabelle 41).

Für die EWPS ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Placebo oder Escitalopram, jedoch ohne Angabe von Werten. Es zeigte sich somit kein Beleg für einen Nutzen oder Zusatznutzen von Duloxetin gegenüber Placebo bzw. Escitalopram in der „Kurzzeit“- und „Langzeit“-Akuttherapie.

### **SDS (Sheehan Disability Scale)**

Anhand von Tabelle 40 ist nachzuvollziehen, dass in 5 Studien SDS-Daten erhoben wurden. Diese beinhalteten 3 aktiv- und placebokontrollierte (2xParoxetin, 1xEscitalopram als Vergleich), eine aktivkontrollierte Studie (Escitalopram) sowie die Langzeitstudie. Die Daten der 2 Paroxetin- und placebokontrollierten Studien sowie der Langzeitstudie lagen nur in Form der sekundär definierten Analyse LOCF vor. Daten zur primär definierten MMRM-Analyse fehlten. Für eine detaillierte Beschreibung der SDS siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bedeutet eine Verbesserung der Symptomatik.

### **Ergebnisse der Einzelstudien – SDS-Gesamtscore**

Tabelle 42 liefert einen Überblick über die Daten der Einzelstudien. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle.

Drei Studien konnten nicht in eine Meta-Analyse eingeschlossen werden:

Die Studie Nierenberg 2007, inklusive ihrer Extensionsphase Pigott 2007, lieferte nur die Aussage, dass die jeweiligen Ergebnisse von Duloxetin gegenüber Placebo oder Escitalopram keine statistisch signifikanten Unterschiede ergaben. Werte wurden nicht berichtet, damit konnte keine Meta-Analyse erfolgen.

Wade 2007 war die einzige 6-Monats-Akutstudie, die detailliertere Daten lieferte. Anhand der Skalenwerte zum Studienende zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Escitalopram (niedrigerer Wert zum Studienende) gegenüber Duloxetin. Da sich bezüglich der Relevanz dieses Einzelergebnisses kein Hinweis auf einen Richtwert in der Literatur fand, wäre eine Bewertung über ein statistisches Maß (Cohen's d) notwendig gewesen. Hierzu fehlten jedoch in den vorliegenden Daten zur Studie Angaben zu Streuungsmaßen, sodass die Relevanz des Effekts unsicher blieb.

Die Langzeitstudie zur Rückfallprävention war die einzige ihrer Art unter den eingeschlossenen Studien. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Duloxetin mit stabileren Werten im Beobachtungszeitraum. Zur Einschätzung der Relevanz wurde eine Cohen's-d-Berechnung durchgeführt. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag bei -0,55 (95 %-KI [-0,83; -0,28]). Damit befand sich das Konfidenzintervall im Bereich eines kleinen bis mittleren Effekts, welcher nach einer Interpretation des Cohen's d eine Effektgröße von 0,5 bis 0,8 Standardabweichungen umfasst [62]. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls reichte hierbei in den Bereich eines großen Effekts hinein. Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war somit auszugehen.

Tabelle 42: SDS (Duloxetin; primäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>Akutstudien</b>						
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>						
Wade 2007						
Duloxetin 60 mg	146	20,5 (n. g.)	9,95 (n. g.) <sup>c</sup>		n. g.; < 0,05	LOCF
Escitalopram 20 mg	141	20,5 (n. g.)	7,58 (n. g.) <sup>c</sup>			
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>						
Detke 2004						
Duloxetin 80 mg	90	17,61 (6,98)	-7,15 <sup>d</sup> (0,76)	-2,65 <sup>d</sup> (-4,73; -0,56); 0,013	2,01 <sup>d</sup> (-0,14; 4,16); 0,067	LOCF <sup>e</sup>
Duloxetin 120 mg	92	19,39 (6,36)	-7,72 <sup>d</sup> (0,74)	-3,21 <sup>d</sup> (-5,28; -1,14); 0,002	1,44 <sup>d</sup> (-0,68; 3,56); 0,183	
Paroxetin 20 mg	80	19,21 (6,42)	-9,16 <sup>d</sup> (0,8)	-4,65 <sup>d</sup> (-6,80; -2,51); < 0,001		
Placebo	88	19,02 (6,32)	-4,51 <sup>d</sup> (0,76)			
Nierenberg 2007 (Akutphase)						
Duloxetin 60 mg	273 <sup>f</sup>	n. g.	n. g.	n. g.; „n. s.“	n. g.; „n. s.“	MMRM
Escitalopram 10 mg	274 <sup>f</sup>	n. g.	n. g.	n. g.; „n. s.“		
Placebo	137 <sup>f</sup>	n. g.	n. g.			
Pigott 2007 (Akut-) und Extensionsphase						
Duloxetin 60–120 mg	273	n. g.	n. g.	n. g.; „n. s.“	n. g.; „n. s.“	MMRM
Escitalopram 10–20 mg	274	n. g.	n. g.	n. g.; „n. s.“		
Placebo	137	n. g.	n. g.			

(Fortsetzung)

Tabelle 42 (Fortsetzung): SDS (Duloxetin; primäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
Perahia 2006b						
Duloxetin 80 mg	90	20,74 (5,53)	-9,37 <sup>d</sup> (0,75)	-3,21 <sup>d</sup> (-5,21; -1,21); 0,002	0,19 <sup>d</sup> (-1,93; 2,31); 0,862	LOCF <sup>e</sup>
Duloxetin 120 mg	96	20,69 (5,46)	-10,01 <sup>d</sup> (0,72)	-3,86 <sup>d</sup> (-5,83; -1,89); < 0,001	-0,46 <sup>d</sup> (-2,55; 1,63); 0,665	
Paroxetin 20 mg	90	20,79 (5,54)	-9,55 <sup>d</sup> (0,78)	-3,4 <sup>d</sup> (-5,45; -1,35); 0,001		
Placebo	96	19,97 (6,61)	-6,16 <sup>d</sup> (0,69)			
<b>Langzeitstudie (Rückfallprävention)</b>						
Perahia 2006a						
Duloxetin 60 mg	107	7,08 (6,41)	0,15 <sup>d</sup> (0,72)	-4,12 (-6,06; -2,18); < 0,001		LOCF <sup>g</sup>
Placebo	102	5,77 (5,56)	4,26 <sup>d</sup> (0,73)			
<p>a: Zahl der Patienten in der Auswertung  b: negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik  c: Werte zum Studienende, kleinerer Wert: größere Verbesserung der Symptomatik  d: Adjustierte Werte (LS means)  e: Keine MMRM-Auswertung verfügbar (primäre Analyse für HAMD / MADRS)  f: N randomisiert, da Zahl der Patienten in Auswertung nicht genannt  g: Keine MMRM-Auswertung durchgeführt (primäre Analyse für HAMD / MADRS)  KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SDS: Sheehan Disability Scale, SE: Standardfehler, vs.: versus</p>						

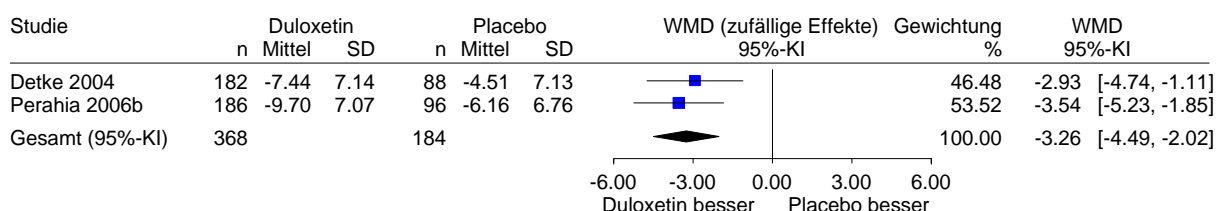
## Ergebnisse der Meta-Analysen – SDS-Gesamtscore

Die Meta-Analysen zum SDS-Gesamtscore sind Abbildung 37 und Abbildung 38 zu entnehmen. Folgende Meta-Analysen waren anhand der gegebenen Studiendaten durchführbar:

- eine Analyse vs. Placebo
- eine Analyse vs. Paroxetin

Es wurden jeweils, falls vorhanden, die Ergebnisse der primären Auswertungsstrategie jeder Studie (LOCF oder MMRM) berücksichtigt. Mehrere Dosisstufen zu einer Substanz wurden pro Studie zusammengefasst.

Gesamt-Score, Change from Baseline (SDS)  
Duloxetine vs. Placebo

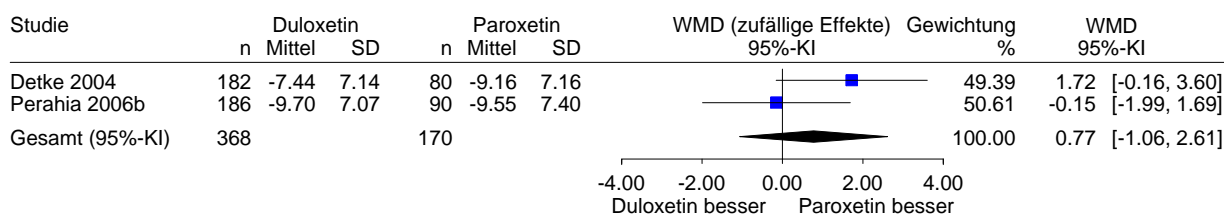


Heterogenität:  $Q=0.23$ ,  $df=1$  ( $p=0.629$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-5.16 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.000$

## Abbildung 37: Meta-Analyse SDS-Gesamtscore, Duloxetine vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SDS: Sheehan Disability Scale, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (SDS)  
Duloxetine vs. Paroxetin



Heterogenität:  $Q=1.95$ ,  $df=1$  ( $p=0.163$ ),  $I^2=48.7\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.83 ( $p=0.408$ ),  $\tau^2=0.854$

## Abbildung 38: Meta-Analyse SDS-Gesamtscore, Duloxetine vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SDS: Sheehan Disability Scale, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Die Meta-Analyse im Vergleich von Duloxetine und Placebo zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetine (Abbildung 37). Die Berechnung des Cohen's d ergab eine



Effektgröße gemessen in Standardabweichungen, die bei -0,46 (95 %-KI [-0,64; -0,28]) lag. Damit befand sich die obere Grenze des Konfidenzintervalls im Bereich eines kleinen Effekts (0,2 bis 0,5 Standardabweichungen [62]). Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war somit auszugehen.

Der Vergleich von Duloxetin und Paroxetin (Abbildung 38) zeigte hingegen keinen statistisch signifikanten Unterschied bei mittlerer Heterogenität.

Somit ergab sich für die SDS in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin. Dieses Ergebnis konnte auch anhand einer Studie zur Langzeittherapie / Rückfallprävention gezeigt werden (Hinweis auf einen Nutzen). Das Ergebnis der einzigen placebokontrollierten „Langzeit“-Akutstudie (Pigott 2007) lieferte nur sehr limitierte Daten, ein Beleg für einen Nutzen gegenüber Placebo ergab sich nicht.

Der Vergleich von Duloxetin mit dem SSRI Paroxetin zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin. Dieses Ergebnis wurde auch gegenüber Escitalopram in der „Kurzzeit“-Akuttherapie beobachtet. Für die „Langzeit“-Akuttherapie blieb der Zusatznutzen von Duloxetin im Vergleich zu Escitalopram unklar und es zeigte sich ebenfalls kein Beleg für einen Zusatznutzen.

### **Gesamtergebnis für soziales Funktionsniveau**

Daten zum Einfluss auf das soziale Funktionsniveau (gemessen anhand EWPS und / oder SDS) wurden in 5 Studien erhoben und berichtet.

Für die EWPS ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Placebo oder Escitalopram, jedoch ohne Angabe von Werten. Es zeigte sich somit kein Beleg für einen Nutzen oder Zusatznutzen von Duloxetin gegenüber Placebo bzw. Escitalopram in der „Kurzzeit“- und „Langzeit“-Akuttherapie.

Die Daten zur SDS in der ambulanten Akuttherapie der Depression ergaben aus dem Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikantes und relevantes Resultat und damit einen Beleg für einen Nutzen von Duloxetin. Dieses Ergebnis zeigte sich auch anhand einer Studie zur Rückfallprävention (Hinweis auf einen Nutzen). Für die „Langzeit“-Akuttherapie gab es keinen Beleg für einen Nutzen. Der Vergleich von Duloxetin mit dem SSRI Paroxetin zeigte kein statistisch signifikantes Ergebnis und keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin. Dieses Ergebnis wurde auch gegenüber Escitalopram in der „Kurzzeit“-Akuttherapie beobachtet. In der „Langzeit“-Akuttherapie war der Zusatznutzen von Duloxetin im Vergleich zu Escitalopram unklar. Somit ergab sich ebenfalls kein Beleg für einen Zusatznutzen.

Zusammenfassend ergab sich hinsichtlich des Einflusses auf das soziale Funktionsniveau ein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo in der ambulanten Akuttherapie der Depression („Kurzzeit“-Akutstudien). Dieser Nutzen zeigte sich auch in der einzigen Langzeitstudie zur Rückfallprävention. Es ist zu beachten, dass der Beleg für einen Nutzen anhand der Daten zur SDS zustande kam, einer Skala, die zur Bewertung des allgemeinen sozialen Funktionsniveaus dient. Die Daten zur EWPS, einer Skala zur Bewertung subjektiver Arbeitsproduktivität speziell bei psychiatrischen Patienten, lieferten keinen Beleg für einen Nutzen. Dieses Resultat basierte jedoch nur auf einer Studie, die nicht alle benötigten Werte angab. Die gleiche Studie (Nierenberg 2007) lieferte ähnlich limitierte und nicht für einen Nutzen sprechende Daten zur SDS, welche nicht in die Meta-Analyse integriert werden konnten. Der Gesamtpool der anderen placebokontrollierten Studien zu dieser Skala erbrachte in der Meta-Analyse dann ein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe auch Abschnitt 6, Diskussion).

Für die „Langzeit“-Akuttherapie ergab sich anhand beider Skalen kein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo.

Ein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber Paroxetin und Escitalopram („Kurzzeit“- und „Langzeit“-Akutstudien) fand sich nicht.

### 5.2.2.9 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Zur Beurteilung des Therapieziels Verringerung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden unerwünschte Ereignisse und die in Tabelle 43 dargestellten Skalen berücksichtigt. Die Sortierung der Studien nach Komparatorwirkstoffklassen und Darstellung mehrerer Publikationen zu einer Studie getrennt bietet einen Überblick der verfügbaren Daten. Insgesamt kann für die Daten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen von einer guten Datenverfügbarkeit ausgegangen werden. Für die vorliegende Auswertung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in den Studien, die Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Studienabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen herangezogen. Als weitere relevante Themenbereiche wurden sexuelle Dysfunktion und Bluthochdruck betrachtet. Die verschiedenen Parameter werden im Folgenden in eigenen Kapiteln dargestellt. Eine darüber hinausgehende Betrachtung unerwünschter Arzneimittelwirkungen erfolgte nicht.

Tabelle 43: Übersicht Zielparame-ter unerwünschte Ereignisse und patientenrelevante Skalen zu sexueller Dysfunktion (Duloxetin)

	UEs	Sexuelle Dysfunktion	
		ASEX	CSFQ
<b>Akutstudien</b>			
<b>lediglich placebokontrolliert</b>			
Brannan 2005	•	-	-
Brecht 2007	•	-	-
Detke 2002a	•	-	-
Detke 2002b	•	-	-
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>			
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>			
Escitalopram			
Nierenberg 2007 HMCR Akutphase	•	-	•
Pigott 2007 HMCR (Akut-) und Extensionsphase	•	-	•
Clayton 2007 HMCR Akut- und Extensionsphase (sexuelle Dysfunktion)	•	-	•
Fluoxetin			
Goldstein 2002	•	•	-
HMAQ-B	•	•	-
Paroxetin			
Detke 2004	•	•	-
Goldstein 2004	•	•	-
HMAT-A	•	•	-
Perahia 2006b	•	•	-

(Fortsetzung)

Tabelle 43 (Fortsetzung): Übersicht Zielparameter unerwünschte Ereignisse und patientenrelevante Skalen zu sexueller Dysfunktion (Duloxetin)

	UEs	Sexuelle Dysfunktion	
		ASEX	CSFQ
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>			
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>			
Escitalopram			
Khan 2007	●	-	-
Wade 2007	●	-	-
Paroxetin			
Lee 2007	●	-	-
<b>spezielle Fragestellungen</b>			
<b>ältere Patienten</b>			
Raskin 2007 HMBV	●	-	-
Wise 2007 HMBV	●	-	-
<b>Langzeitstudie (Rückfallprävention)</b>			
Perahia 2006a	●	-	-
(●): Daten erhoben aber nicht berichtet ●: Daten berichtet ASEX: Arizona Sexual Experience Questionnaire, CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire, UEs: unerwünschte Ereignisse			

### 5.2.2.9.1 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Tabelle 44 fasst die Ergebnisse zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Studienabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen zusammen. Bei der Erfassung der Daten wurde davon ausgegangen, dass es sich um Patientenzahlen und nicht um Ereigniszahlen handelt, selbst wenn dies in den Quelldaten nicht immer explizit spezifiziert wurde.

Tabelle 44: Unerwünschte Ereignisse: Gesamtraten und Studienabbrüche (Duloxetin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse N (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%)
<b>Akutstudien</b>				
<b>lediglich placebokontrolliert</b>				
Brannan 2005				
Duloxetin 60 mg	141	n. g.	1 (1) <sup>b</sup>	20 <sup>b</sup> (14)
Placebo	141	n. g.	1 (1) <sup>b</sup>	3 <sup>b</sup> (2)
Brecht 2007				
Duloxetin 60 mg	162	90 (56)	3 (2)	17 (11)
Placebo	165	75 (46)	0 (0)	9 (6)
Detke 2002a				
Duloxetin 60 mg	128	111 (87)	2 (2)	16 (13)
Placebo	139	108 (78)	0 (0)	6 (4)
Detke 2002b				
Duloxetin 60 mg	123	118 (96)	0 (0)	17 (14)
Placebo	122	92 (75)	3 (3)	3 (3)
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>				
Khan 2007				
Duloxetin 60 mg	138	106 <sup>b</sup> (77)	5 (4) <sup>b</sup>	17 (12) <sup>b</sup>
Escitalopram 10–20 mg	140	110 <sup>b</sup> (78)	1 (1) <sup>b</sup>	3 (2) <sup>b</sup>
Lee 2007				
Duloxetin 60 mg	238	185 (78)	4 (2)	20 (8)
Paroxetin 20 mg	240	168 (70)	0 (0)	17 (7)
Wade 2007				
Duloxetin 60 mg	151	113 (75)	gesamt: 8 (3) <sup>b</sup>	26 (17)
Escitalopram 20 mg	144	111 (77) <sup>b</sup>		13 (9) <sup>b</sup>
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>				
Detke 2004				
Duloxetin 80 mg	95	49 (52)	0 (0)	4 (4)
Duloxetin 120 mg	93	47 (51)	0 (0)	3 (3)
Paroxetin 20 mg	86	39 (45)	1 (1)	3 (4)
Placebo	93	35 (38)	0 (0)	3 (3)
Goldstein 2002				
Duloxetin 40–120 mg	70	62 (89)	0 (0)	7 (10)
Fluoxetin 20 mg	33	30 (91)	0 (0)	1 (3)
Placebo	70	58 (83)	0 (0)	3 (4)
Goldstein 2004				
Duloxetin 80 mg	91	76 (84)	1 (1)	14 (15)
Paroxetin 20 mg	87	76 (87)	1 (1)	8 (9)
Placebo	89	61 (69)	0 (0)	8 (9)

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse: Gesamtraten und Studienabbrüche (Duloxetin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse N (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%)
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>				
<b>HMAQ-B</b>				
Duloxetin 40–120 mg	82	73 (89)	0 (0)	8 (10) <sup>b</sup>
Fluoxetin 20 mg	37	32 (87)	0 (0)	3 (8) <sup>b</sup>
Placebo	75	55 (73)	2 (3)	5 (7) <sup>b</sup>
<b>HMAT-A</b>				
Duloxetin 80 mg	84	75 (89)	1 (1)	13 (16)
Paroxetin 20 mg	89	71 (80)	0 (0)	10 (11)
Placebo	90	63 (70)	1 (1)	3 (3)
<b>Nierenberg 2007 (Akutphase)</b>				
Duloxetin 60 mg	273	234 <sup>b</sup> (86)	7 (3)	20 (7)
Escitalopram 10 mg	274	222 <sup>b</sup> (81)	3 (1)	14 (5)
Placebo	137	107 <sup>b</sup> (78)	2 (2)	8 (6)
<b>Pigott 2007 (Akut-) und Extensionsphase)</b>				
Duloxetin 60–120 mg	273	241 (88)	7 (3)	35 (13)
p-Wert vs. Placebo		0,107 <sup>c</sup>	0,486 <sup>d</sup>	0,444 <sup>c</sup>
p-Wert vs. Escitalopram			0,244 <sup>d</sup>	
Escitalopram 10–20 mg	274	237 (87)	3 (1)	33 (12)
Placebo	137	113 (83)	2 (2)	14 (10)
<b>Perahia 2006b</b>				
Duloxetin 80 mg	93	39 (42)	0 (0)	4 (4)
Duloxetin 120 mg	103	34 (33)	1 (1)	4 (4)
Paroxetin 20 mg	97	35 (36)	2 (2)	4 (4)
Placebo	99	29 (29)	0 (0)	2 (2)
<b>ältere Patienten</b>				
<b>Raskin 2007 Wise 2007</b>				
Duloxetin 60 mg	207	145 (70)	1 (1)	20 (10)
Placebo	104	67 (64)	4 (4)	9 (9)
<b>Langzeitstudie (Rückfallprävention)</b>				
<b>Perahia 2006a</b>				
Duloxetin 60 mg	136	82 (60)	5 (4)	5 (4)
Placebo	142	98 (69)	2 (1)	5 (4)
p-Wert vs. Placebo		0,128 <sup>c</sup>	0,246 <sup>d</sup>	0,997 <sup>d</sup>
a: Zahl der randomisierten Patienten				
b: Berechnet				
c: Berechnung des IQWiG ( $\chi^2$ Test)				
d: Berechnung des IQWiG (Chan-Test [78])				
n. g.: nicht genannt / berichtet				

## **Ergebnisse der Einzelstudien – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse**

Tabelle 44 liefert einen vollständigen Überblick der Basisdaten zu unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Die zusammenfassende Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt weiter unten.

Einige Studienarme konnten für die Meta-Analyse einzelner Parameter nicht berücksichtigt werden:

### Duloxetin vs. Placebo

- Brannan 2005 lieferte keine Daten für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse
- Für die 6-Monats-Akutstudie Pigott 2007 war keine Meta-Analyse möglich, da keine placebokontrollierte Vergleichsstudie mit dieser Studiendauer existierte. Insgesamt zeigte sich für diese Studie, bezogen auf unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbrüche, ein relativ ausgewogenes Ergebnis von Duloxetin gegenüber Placebo mit statistisch nicht signifikanten Unterschieden.

### Duloxetin vs. Escitalopram

- Ebenso ergab sich kein Pool für die beiden „Langzeit“-Akutstudien Pigott 2007 und Wade 2007 für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, da für die letztgenannte Studie nur eine Gesamtrate über alle Gruppen verfügbar war, welche keine Interpretation zuließ. Die Ergebnisse schwerwiegender unerwünschter Ereignisse für Pigott 2007 im Vergleich von Duloxetin und Escitalopram ergaben mit Prozentraten von 3 und 1 (Duloxetin bzw. Escitalopram) keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die Langzeitstudie zur Rückfallprävention Perahia 2006a konnte ebenfalls keiner Meta-Analyse zugeordnet werden, da nur eine solche Studie im Nutzenbewertungspool vorkam. In dieser Studie zum Vergleich von Duloxetin und Placebo ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für Abbruchraten, unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Bezogen auf die Studieneinzeldaten fiel auf, dass bei Studien mit höheren Duloxetindosierungen die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen nicht eindeutig höher oder niedriger war als bei niedrigerer Duloxetindosierung.

## **Ergebnisse der Meta-Analysen – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse**

Abbildung 39 bis Abbildung 44 zeigen die Meta-Analysen zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse. Die Analysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruchraten wegen unerwünschter Ereignisse sind Abbildung 45 bis Abbildung 49 bzw. Abbildung 50 bis Abbildung 55 zu entnehmen.

Die bereits erwähnten 2 Studienpools („Kurzzeit“- und „Langzeit“-Akutstudien) ermöglichten für die o. g. Zielgrößen folgende Meta-Analysen:

### Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

- eine Analyse vs. Placebo (nur „Kurzzeit“-Akutstudien, da nur eine der beiden „Langzeit“-Akutstudien placebokontrolliert war, siehe auch Kapitel zu Einzelstudienergebnissen oben)
- eine Analyse vs. SSRI (die einzige Komparator-Wirkstoffklasse)
- 4 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz (inklusive einer Analyse für den „Langzeit“-Pool)

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- eine Analyse vs. Placebo (nur „Kurzzeit“-Akutstudien, da nur eine der beiden „Langzeit“-Akutstudien placebokontrolliert war, siehe auch Kapitel zu Einzelstudienergebnissen oben)
- eine Analyse vs. SSRI (die einzige Komparator-Wirkstoffklasse)
- 3 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz (hierbei keine Analyse für den „Langzeit“-Pool, da für Wade 2007 nur eine Gesamtrate über alle Gruppen vorlag, siehe auch Kapitel zu Einzelstudienergebnissen oben )

### Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

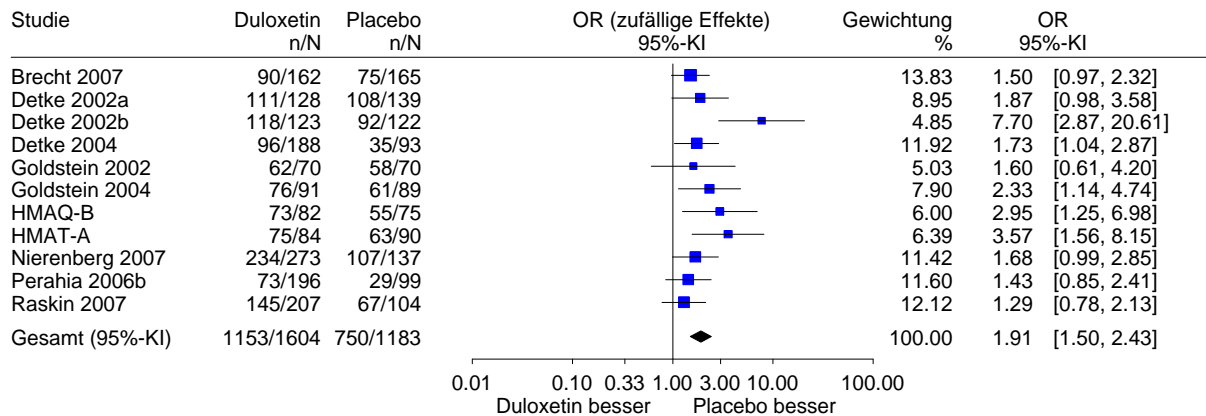
- eine Analyse vs. Placebo (nur „Kurzzeit“-Akutstudien, da nur eine der beiden „Langzeit“-Akutstudien placebokontrolliert war, siehe auch Kapitel zu Einzelstudienergebnissen oben)
- eine Analyse vs. SSRI (die einzige Komparator-Wirkstoffklasse)
- 4 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz (inklusive einer Analyse für den „Langzeit“-Pool)



Somit waren alle Einzelstudienenergebnisse (bis auf die unter „Ergebnisse der Einzelstudien“ beschriebenen) in Meta-Analysen enthalten.

Beinhaltete eine Studie mehr als einen Studienarm zu einer Substanz, so wurden die vorhandenen Dosisarme zusammengefasst.

#### Unerwünschte Ereignisse Duloxetin vs. Placebo

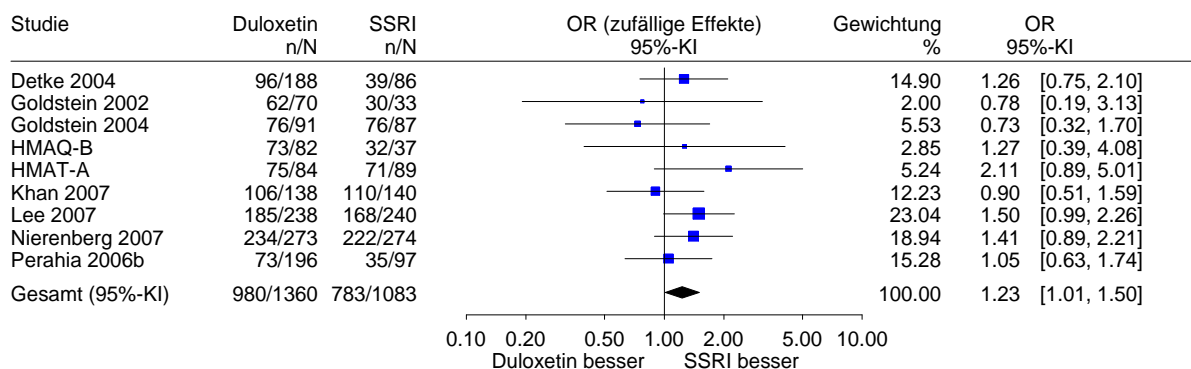


Heterogenität:  $Q=16.1$ ,  $df=10$  ( $p=0.097$ ),  $I^2=37.9\%$   
Gesamteffekt: Z Score=5.24 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.060$

#### Abbildung 39: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

#### Unerwünschte Ereignisse Duloxetin vs. SSRI

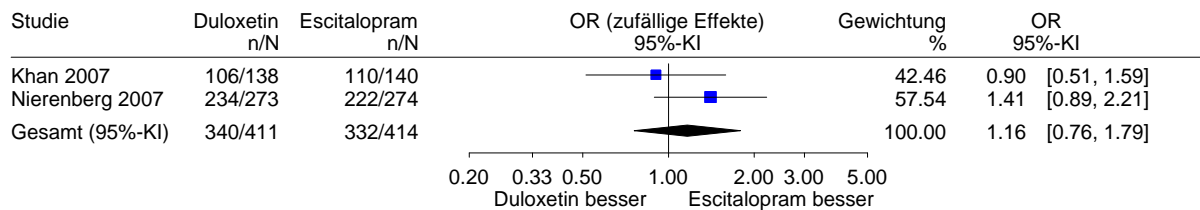


Heterogenität:  $Q=6.11$ ,  $df=8$  ( $p=0.635$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=2.09 ( $p=0.037$ ),  $\tau^2=0.000$

#### Abbildung 40: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse  
Duloxetin vs. Escitalopram

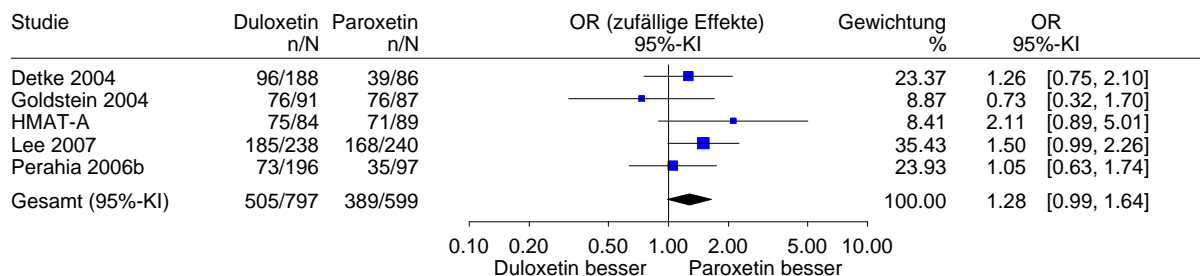


Heterogenität:  $Q=1.43$ ,  $df=1$  ( $p=0.232$ ),  $I^2=30\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=0.7$  ( $p=0.484$ ),  $\tau^2=0.029$

Abbildung 41: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse  
Duloxetin vs. Paroxetin

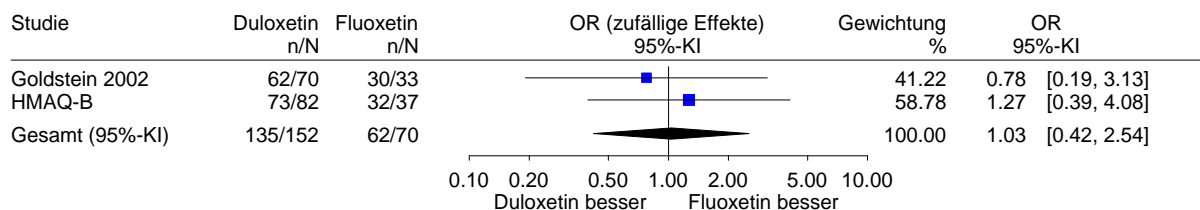


Heterogenität:  $Q=4.12$ ,  $df=4$  ( $p=0.390$ ),  $I^2=2.9\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=1.89$  ( $p=0.058$ ),  $\tau^2=0.003$

Abbildung 42: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse  
Duloxetin vs. Fluoxetin



Heterogenität:  $Q=0.28$ ,  $df=1$  ( $p=0.596$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=0.07$  ( $p=0.940$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 43: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

## Unerwünschte Ereignisse

Duloxetin vs. Escitalopram (Langzeitstudien)

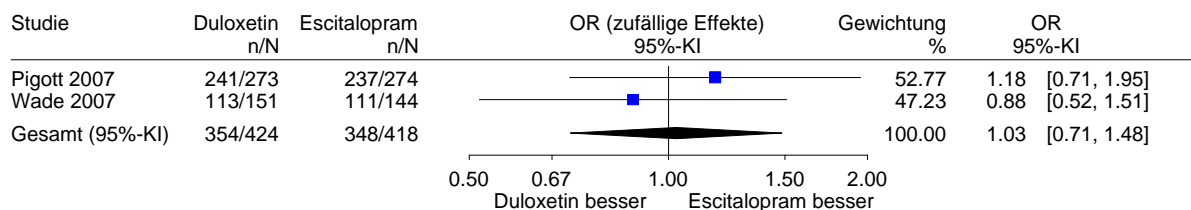
Heterogenität:  $Q=0.58$ ,  $df=1$  ( $p=0.448$ ),  $I^2=0\%$ Gesamteffekt: Z Score= $0.15$  ( $p=0.884$ ),  $\tau^2=0.000$ 

Abbildung 44: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien

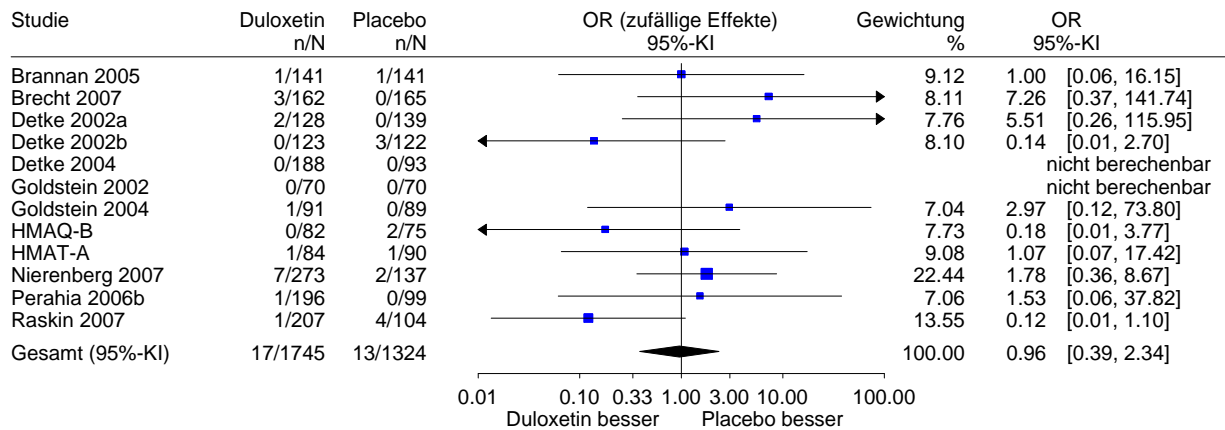
KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ergab die Meta-Analyse von Duloxetin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Duloxetin. Insgesamt gründete dieses Resultat auf einer bzgl. der Effektrichtung homogenen Datenbasis. Die Betrachtung der Ergebnisse einzelner, spezieller Studiengruppen (jüngere vs. ältere Patienten, Studien mit hohen / niedrigen Dosierungen, fixes vs. flexibles Dosierungsschema) ließ keine relevanten Abweichungen erkennen, welche eine weitere und eingehendere Analyse dieses Ergebnisses nötig gemacht hätten (Abbildung 39).

Der Vergleich von Duloxetin und SSRI (Abbildung 40) erbrachte einen statistisch signifikanten Nachteil von Duloxetin bei homogener Datenlage. Dieses Ergebnis ließ sich in den folgenden Meta-Analysen (Abbildung 41 bis Abbildung 43) keiner einzelnen aktiven Vergleichssubstanz eindeutig zuordnen. Unter keiner der 3 Substanzen (Escitalopram, Paroxetin, Fluoxetin) trat eine im Vergleich zu Duloxetin statistisch signifikant unterschiedliche Rate unerwünschter Ereignisse auf. Jedoch zeigte der Vergleich von Duloxetin und Paroxetin relativ konsistent niedrigere Ereignisraten für Paroxetin, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant.

In Abbildung 44 schließlich wird die Analyse der beiden „Langzeit“-Akutstudien, Duloxetin gegen Escitalopram, dargestellt. Auch diese Studien mit einer Dauer von 6 Monaten zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse zwischen Duloxetin und Escitalopram.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse  
Duloxetin vs. Placebo

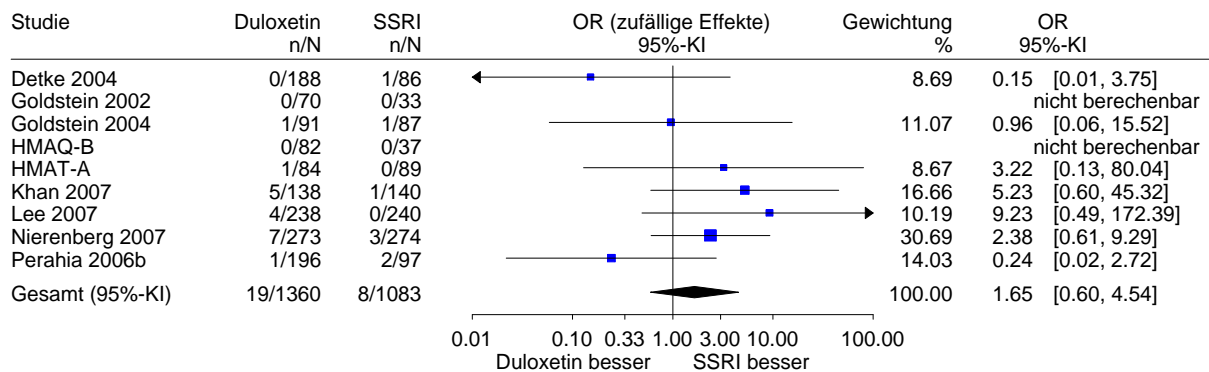


Heterogenität:  $Q=10.38$ ,  $df=9$  ( $p=0.321$ ),  $I^2=13.3\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.1 ( $p=0.923$ ),  $\tau^2=0.277$

Abbildung 45: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse  
Duloxetin vs. SSRI

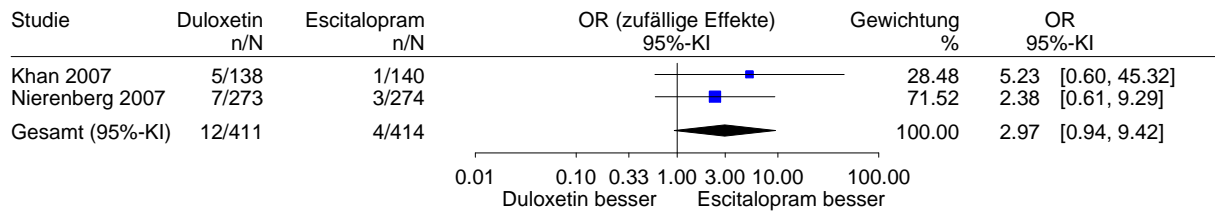


Heterogenität:  $Q=7.57$ ,  $df=6$  ( $p=0.272$ ),  $I^2=20.7\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.97 ( $p=0.331$ ),  $\tau^2=0.385$

Abbildung 46: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse  
Duloxetin vs. Escitalopram

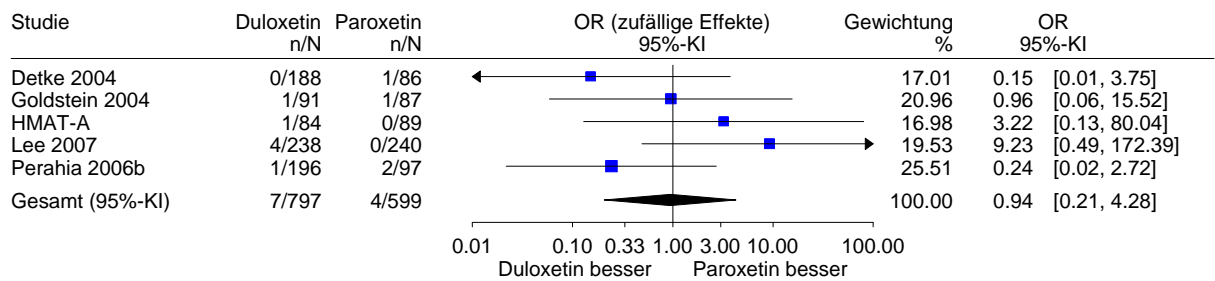


Heterogenität:  $Q=0.37$ ,  $df=1$  ( $p=0.544$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.85 ( $p=0.064$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 47: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse  
Duloxetin vs. Paroxetin

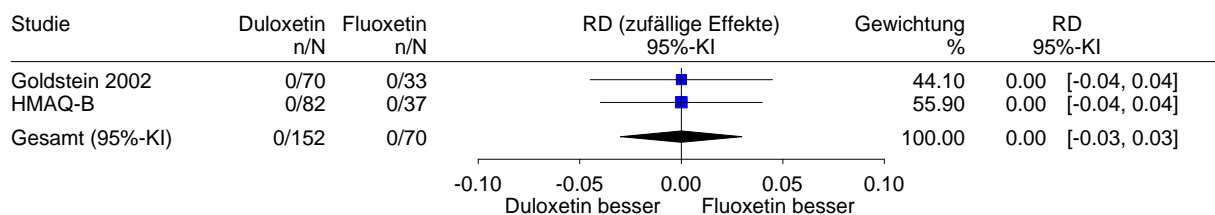


Heterogenität:  $Q=5.52$ ,  $df=4$  ( $p=0.238$ ),  $I^2=27.5\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.08 ( $p=0.939$ ),  $\tau^2=0.820$

Abbildung 48: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse  
Duloxetin vs. Fluoxetin



Heterogenität:  $Q=0$ ,  $df=1$  ( $p=1.000$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0 ( $p=1.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 49: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

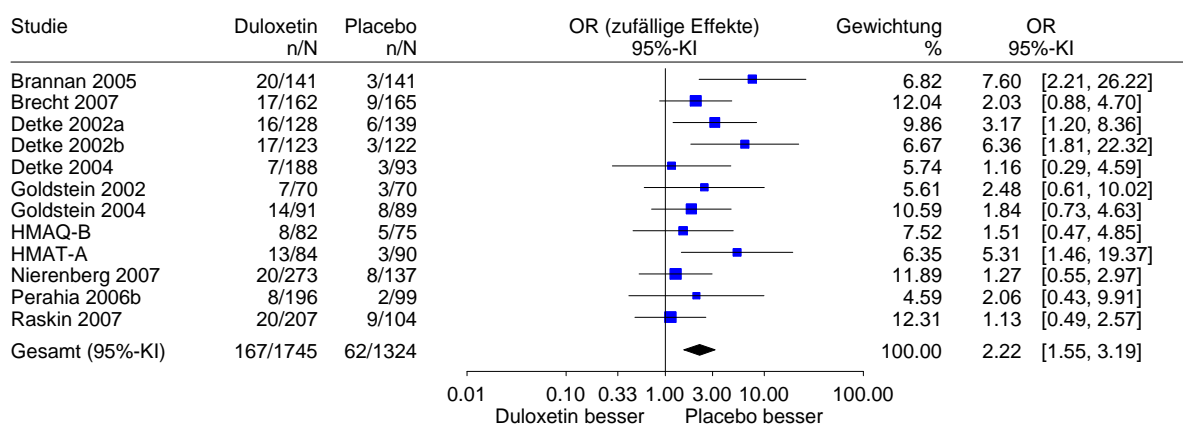
KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, RD: Risikodifferenz, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Die Meta-Analysen zur Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ergaben im Duloxetin-Placebo-Vergleich kein statistisch signifikantes Ergebnis, bei insgesamt homogener Datenbasis (Abbildung 45). Dieses Resultat wurde auch durch eine

Sensitivitätsanalyse (Risikodifferenz – RD), welche zur Integration von 2 Studien ohne Ereignisse gerechnet wurde, bestätigt (Gesamtschätzer  $p = 0,652$ , siehe Abbildung 189 im Anhang).

Der Vergleich von Duloxetin und SSRI (Abbildung 46) erbrachte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied der beiden Wirkstoffklassen bei niedriger Heterogenität. Auch hier ergab eine Sensitivitätsanalyse inklusive zweier Studien ohne Ereignisse mit der Risikodifferenz als Effektmaß kein abweichendes Ergebnis (Gesamtschätzer  $p = 0,122$ , siehe Abbildung 190 im Anhang). Dieses Resultat zeigte sich auch im Einzelsubstanzvergleich zwischen Duloxetin und den 3 Substanzen Escitalopram, Paroxetin und Fluoxetin. Zwar ließ sich für Escitalopram eine konstant niedrigere Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gegenüber Duloxetin erkennen, statistisch signifikante Ergebnisse lieferte jedoch keine der Analysen von Duloxetin vs. aktive Vergleichsmedikation (Abbildung 47 bis Abbildung 49).

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Duloxetin vs. Placebo

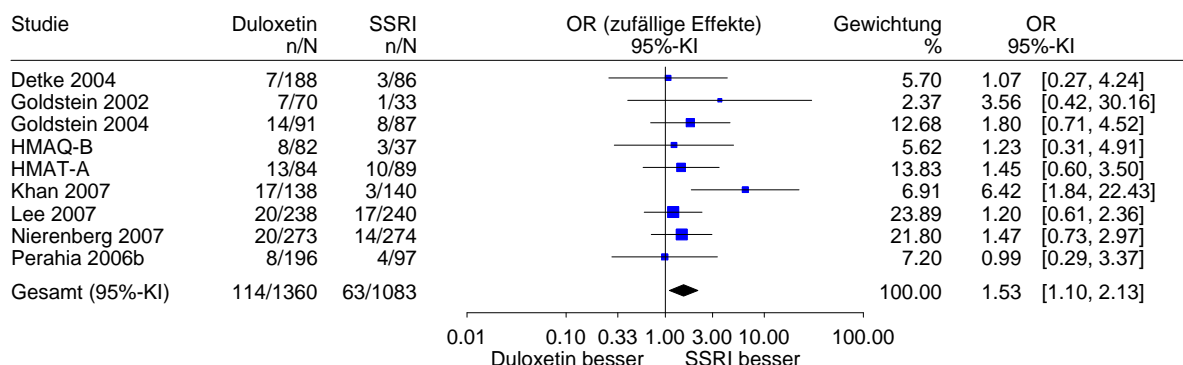


Heterogenität:  $Q=14.63$ ,  $df=11$  ( $p=0.200$ ),  $I^2=24.8\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=4.34$  ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.099$

Abbildung 50: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Duloxetine vs. SSRI

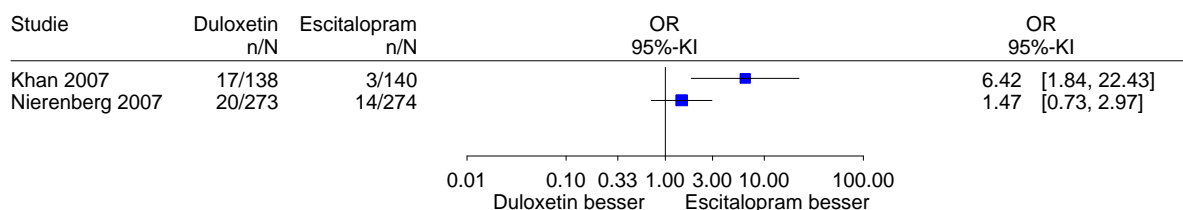


Heterogenität:  $Q=7.2$ ,  $df=8$  ( $p=0.515$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=2.54 ( $p=0.011$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 51: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetine vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Duloxetine vs. Escitalopram

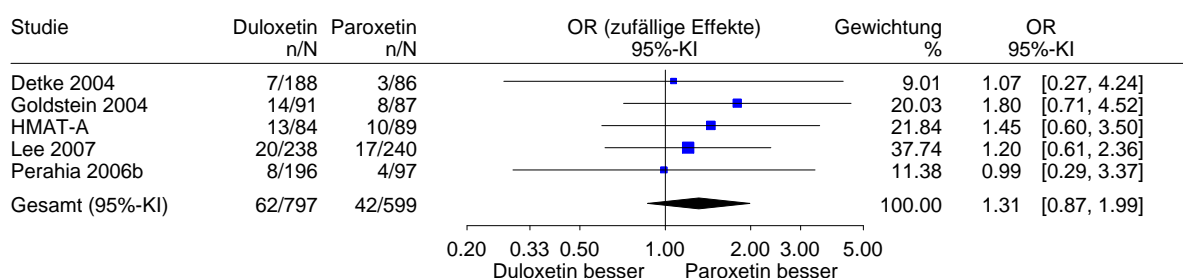


Heterogenität:  $Q=4.14$ ,  $df=1$  ( $p=0.042$ ),  $I^2=75.8\%$

Abbildung 52: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetine vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Duloxetine vs. Paroxetin

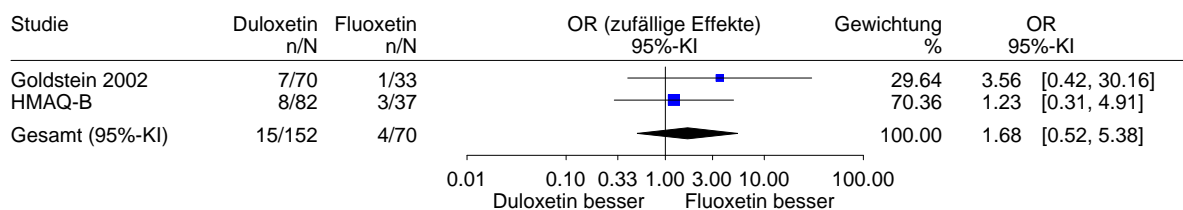


Heterogenität:  $Q=0.84$ ,  $df=4$  ( $p=0.933$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.29 ( $p=0.196$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 53: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetine vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Duloxetin vs. Fluoxetin

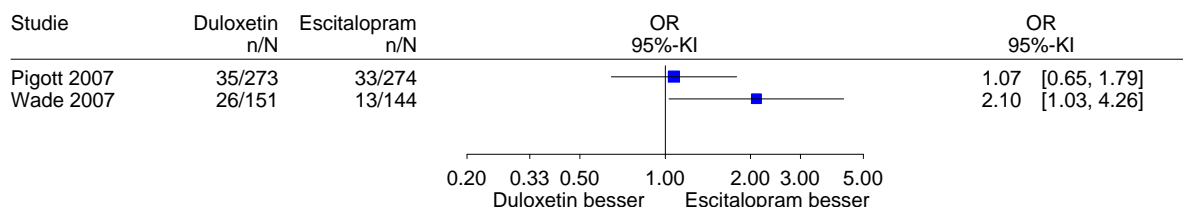


Heterogenität:  $Q=0.68$ ,  $df=1$  ( $p=0.408$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.87 ( $p=0.382$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 54: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Duloxetin vs. Escitalopram (Langzeitstudien)



Heterogenität:  $Q=2.26$ ,  $df=1$  ( $p=0.133$ ),  $I^2=55.7\%$

Abbildung 55: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse ergaben einen statistisch signifikanten Nachteil von Duloxetin gegenüber Placebo (Abbildung 50) bei Vorliegen niedriger Heterogenität der eingehenden Daten. Das Resultat war insofern interessant, als in Abschnitt 5.2.1.1 eine starke Heterogenität der allgemeinen Studienabbrucherraten (ohne Spezifizierung von Abbruchgründen) zwischen den eingeschlossenen Studien bemerkt wurde. Diese ließ sich aber mit dem Ergebnis dieser Meta-Analyse nicht anhand der Studienabbrucher aufgrund von unerwünschten Ereignissen erklären, was auch im Folgenden durch die Analysen der aktiven Vergleichssubstanzen bestätigt wird.

Der Vergleich von Duloxetin und SSRI (Abbildung 51) erbrachte einen statistisch signifikanten Nachteil von Duloxetin. Die Meta-Analysen mit den 3 Einzelsubstanzen (Escitalopram, Paroxetin, Fluoxetin, Abbildung 52 bis Abbildung 54) erbrachten im Vergleich zu Duloxetin konsistent niedrigere Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen für die Vergleichssubstanzen, jedoch ohne statistisch signifikantes Ergebnis. Hierbei zeigten die beiden Meta-Analysen von Duloxetin gegenüber Escitalopram („Kurzzeit“- und „Langzeit“-Akutstudien) eine hohe Heterogenität, sodass kein



Gesamtschätzer abgebildet wurde (Abbildung 52 und Abbildung 55). Die Ergebnisse der Einzelstudien lieferten jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied und ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis bei numerisch konsistent kleineren Raten für Escitalopram. Die Effekte blieben damit unklar.

### **Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analysen – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse**

Die oben beschriebenen Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Für die Resultate der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und der Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse ergab sich ein vergleichbares Muster. Für beide Zielparameter zeigte sich in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Schaden durch Duloxetin. Nicht in diese Meta-Analysen einfließende Studienresultate betrafen die Gesamtraten und Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse der „Langzeit“-Akutstudie Pigott 2007. Hier zeigte sich anhand statistisch nicht signifikanter Unterschiede kein Beleg für einen Schaden durch Duloxetin gegenüber Placebo. Die Langzeitstudie zur Rückfallprävention Perahia 2006a ging ebenfalls nicht in die Meta-Analyse ein. Ihre Ergebnisse lieferten keinen Beleg für einen Schaden für die beiden Parameter Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Vergleich von Duloxetin und Placebo.

Der Vergleich von Duloxetin mit dem Pool der SSRI-Substanzen Escitalopram, Paroxetin und Fluoxetin zeigte einen Beleg für einen größeren Schaden von Duloxetin in der ambulanten Akuttherapie der Depression, für beide Zielgrößen Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse. Aus den Meta-Analysen von Duloxetin gegenüber den einzelnen o. g. aktiven Vergleichssubstanzen fand sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Duloxetin. Dieses Ergebnis galt sowohl für die „Kurzzeit“- als auch für die „Langzeit“-Akutstudien.

Die Resultate für die Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unterschieden sich insofern, als sich hier im Vergleich von Duloxetin und Placebo in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Schaden von Duloxetin zeigte. Auch für die nicht in der Meta-Analyse enthaltene „Langzeit“-Akutstudie Pigott 2007 ergab sich kein Beleg für einen Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo. Dieses Ergebnis zeigte sich auch bei der einzigen Rückfallpräventionsstudie Perahia 2006a.

Weiterhin ergaben die Meta-Analysen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zum Vergleich von Duloxetin und SSRI in der Akuttherapie keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Duloxetin. Auch die Analysen auf Einzelsubstanzebene (Escitalopram, Paroxetin, Fluoxetin gegenüber Duloxetin) zeigten keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Duloxetin. Das Einzelergebnis der „Langzeit“-

Akutstudie Pigott 2007 lieferte hierzu ebenfalls keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Duloxetin gegenüber Escitalopram.

### **5.2.2.9.2 Sexuelle Dysfunktion**

Bei spontan berichteten sexuellen Funktionsstörungen ist von einer deutlichen Unterschätzung der wahren Häufigkeit auszugehen [79], weshalb eine systematische Erfassung notwendig ist. Wie Tabelle 43 zu entnehmen ist, wurden in 7 Studien systematisch Skalendaten zur sexuellen Dysfunktion erhoben. Hierbei verwendeten 6 aktiv- und placebokontrollierte Studien (4 x Paroxetin, 2 x Fluoxetin) den Arizona Sexual Experience Questionnaire (ASEX). Eine Studie berichtete Daten zum Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ). Hierbei handelte es sich um die Akut- und Extensionsstudie Nierenberg / Pigott 2007, Escitalopram- und placebokontrolliert, für die zum Thema sexuelle Dysfunktion eine spezielle Publikation vorlag (Clayton 2007).

Für eine detaillierte Beschreibung der beiden Fragebögen siehe Anhang E. Eine Abnahme des ASEX-Scores und eine Zunahme des CSFQ-Scores bedeuten jeweils eine Verbesserung der Symptomatik.

### **Ergebnisse der Einzelstudien – sexuelle Dysfunktion**

Tabelle 45 stellt die Daten der einzelnen Studien dar. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle.

Eine Studie berichtete ausschließlich Daten stratifiziert nach Geschlecht, weshalb diese hier aufgeführt wurden, für andere Studien jedoch keine Berücksichtigung fanden.

Folgende Studien gingen nicht in die Meta-Analyse ein:

Die aus einer „Kurzzeit“- und einer „Langzeit“-Akutphase bestehende Studie Nierenberg / Pigott 2007 war die einzige, die Daten zur sexuellen Dysfunktion nicht anhand des ASEX, sondern anhand des CSFQ erhob. Hierbei ergab sich für die kürzere Studienphase bei Nierenberg 2007 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Duloxetin gegenüber Placebo nur für Frauen. Da in der Literatur für den CSFQ nur eine MID von 0,5 Punkten Mittelwertsunterschied pro Item angegeben ist [80] (keine MID für den hier betrachteten Gesamtscore im Gruppenunterschied) wurde eine Cohen's-d-Berechnung durchgeführt. Eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen wird nach einer Interpretation des Cohen's d als kleiner Effekt angesehen [62]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag für die Studie Nierenberg 2007 bei -0,35 (95 %-KI [-0,67; -0,04]). Hierbei reichte die obere Grenze des Konfidenzintervalls in den Bereich oberhalb eines kleinen Effekts von -0,2. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Hinzukommend ist zu beachten, dass die Studie für diesen Zielparameter aufgrund hoher Abweichungen von der Randomisierungspopulation in den

ausgewerteten Patienten als grob mangelhaft einzustufen war. Weitere statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu Duloxetin wurden für Nierenberg 2007 nicht angegeben.

Auch für die 6-monatige Studienphase Pigott 2007 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied (Duloxetin, Placebo, Escitalopram) berichtet. Qualitativ ergaben sich hier für alle Studienarme positive mittlere Veränderungswerte, somit eine Verbesserung der Symptomatik, mit den höchsten Werten für Placebo.

Tabelle 45: Sexuelle Dysfunktion – nur Studien mit vorhandenen Skalendaten (Duloxetin)

Studie N <sup>a</sup>	Skala	Gesamtscore Mittelwert bei Studienanfang (SD)	Gesamtscore Mittelwert bei Studienende (SD)	Änderung im Vergleich zum Studienanfang Mittlere Änderung (SD)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz [95 %-KI]; p-Wert
<b>Akutstudien</b>					
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>					
Detke 2004					
Duloxetin 80 mg N = 59 <sup>b</sup>	ASEX	19,68 (4,26)	18,75 (4,69)	-0,82 <sup>c</sup> (0,48) <sup>d</sup>	vs. Placebo 0,22 (-1,16; 1,60); 0,758 <sup>e</sup> vs. Paroxetin -1,01 (-2,36; 0,34); 0,142 <sup>e</sup>
Duloxetin 120 mg N = 53 <sup>b</sup>		19,98 (3,85)	19,32 (4,64)	-0,45 <sup>c</sup> (0,5) <sup>d</sup>	vs. Placebo 0,59 (-0,83; 2,01); 0,416 <sup>e</sup> vs. Paroxetin -0,64 (-2,04; 0,76); 0,370 <sup>e</sup>
Paroxetin N = 56 <sup>b</sup>		18,55 (4,66)	18,86 (4,69)	0,19 <sup>c</sup> (0,5) <sup>d</sup>	vs. Placebo 1,22 (-0,20; 2,65); 0,092 <sup>e</sup>
Placebo N = 48 <sup>b</sup>		20,58 (4,84)	19,29 (4,11)	-1,04 <sup>c</sup> (0,53) <sup>d</sup>	
Goldstein 2002					
Duloxetin N = 33 <sup>f</sup>	ASEX	17,91 (4,65)	k. A.	0,91 (5,72)	vs. Placebo p = 0,137
Fluoxetin N = 14 <sup>f</sup>		17,93 (4,08)	k. A.	-0,29 (4,61)	vs. Placebo p = 0,610
Placebo N = 32 <sup>f</sup>		17,22 (4,93)	k. A.	-1,19 (4,37)	
Goldstein 2004					
Duloxetin 80 mg N = 45 <sup>b</sup>	ASEX	16,36 (3,90)	16,98 (4,31)	0,62 (4,80); 0,53 <sup>c</sup>	vs. Placebo 0,54 <sup>c</sup> (-1,24; 2,32); p = 0,553 <sup>e</sup> vs. Paroxetin 0,23 <sup>c</sup> (-1,57; 2,02); 0,802 <sup>e</sup>
Paroxetin 20 mg N = 48 <sup>b</sup>		15,96 (4,74)	16,52 (5,59)	0,56 (5,13); 0,30 <sup>c</sup>	vs. Placebo 0,31 <sup>c</sup> (-1,44; 2,06); p = 0,728 <sup>e</sup>
Placebo N = 49 <sup>b</sup>		16,20 (5,06)	16,22 (5,76)	0,02 (3,94); -0,01 <sup>c</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 45 (Fortsetzung): Sexuelle Dysfunktion – nur Studien mit vorhandenen Skalendaten (Duloxetin)

Studie N <sup>a</sup>	Skala	Gesamtscore Mittelwert bei Studienanfang (SD)	Gesamtscore Mittelwert bei Studienende (SD)	Änderung im Vergleich zum Studienanfang Mittlere Änderung (SD)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz [95 %-KI]; p-Wert
HMAQ-B Duloxetin N = 43 <sup>b</sup> Fluoxetin N = 21 <sup>b</sup> Placebo N = 45 <sup>b</sup>	ASEX	17,98 (5,11)	k. A.	-0,95 (4,81)	k. A.; p = 0,774 <sup>e</sup>
		18,10 (5,40)	k. A.	-0,86 (5,63)	k. A.; p = 0,778 <sup>e</sup>
		16,62 (4,40)	k. A.	-0,53 (4,05)	
HMAT-A Duloxetin 80 mg N = 44 <sup>b</sup> Paroxetin 20 mg N = 47 <sup>b</sup> Placebo N = 58 <sup>b</sup>	ASEX	16,73 (5,10)	k. A.	1,32 (4,61)	k. A.; p = 0,046 <sup>e</sup>
		19,00 (6,05)	k. A.	0,28 (5,17)	k. A.; p = 0,056 <sup>e</sup>
		18,33 (4,67)	k. A.	-0,88 (3,95)	
Nierenberg 2007 / Clayton 2007 Akutphase	CSFQ				
Score Änderung nach 8 W <sup>g</sup>					
<b>Frauen<sup>h</sup></b>					
Duloxetin N = 119		34,1 <sup>i</sup>	k. A.	1,12 (0,60) <sup>d</sup>	p < 0,05 vs.Placebo
Escitalopram N = 145			k. A.	0,36 (0,56) <sup>d</sup>	p < 0,05 vs.Placebo
Placebo N = 59			k. A.	3,42 (0,85) <sup>d</sup>	n. s.
<b>Männer<sup>h</sup></b>					
Duloxetin N = 67		39,6 <sup>i</sup>	k. A.	1,82 (0,80) <sup>d</sup>	n. s.
Escitalopram N = 62			k. A.	0,08 (0,85) <sup>d</sup>	n. s.
Placebo N = 37			k. A.	1,02 (1,07) <sup>d</sup>	n. s.

(Fortsetzung)

Tabelle 45 (Fortsetzung): Sexuelle Dysfunktion – nur Studien mit vorhandenen Skalendaten (Duloxetin)

Studie N <sup>a</sup>	Skala	Gesamtscore Mittelwert bei Studienanfang (SD)	Gesamtscore Mittelwert bei Studienende (SD)	Änderung im Vergleich zum Studienanfang Mittlere Änderung (SD)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz [95 %-KI]; p-Wert
Pigott 2007/ Clayton 2007 (Akut) und Extensionsphase	CSFQ				
Score Änderung nach 8 M <sup>g</sup>					
<b>Frauen<sup>h</sup></b>					
Duloxetin N = 65		34,1 <sup>i</sup>	k. A.	2,95 (0,89) <sup>d</sup>	n. s.
Escitalopram N = 83			k. A.	1,63 (0,81) <sup>d</sup>	n. s.
Placebo N = 9			k. A.	3,53 (1,90) <sup>d</sup>	n. s.
<b>Männer<sup>h</sup></b>					
Duloxetin N = 34		39,6 <sup>i</sup>	k. A.	0,88 (1,21) <sup>d</sup>	n. s.
Escitalopram N = 38			k. A.	1,34 (1,24) <sup>d</sup>	n. s.
Placebo N = 5			k. A.	3,20 (2,62) <sup>d</sup>	n. s.
Perahia 2006b	ASEX				
Duloxetin 80mg N = 51 <sup>b</sup>		19,69 (4,43)	18,25 (4,04)	-1,32 <sup>c</sup> (0,51) <sup>d</sup>	vs. Placebo 0,79 <sup>c</sup> (-0,49; 2,07); 0,224 vs. Paroxetin -0,9 <sup>c</sup> (-2,15; 0,35); 0,156
Duloxetin 120 mg N = 62 <sup>b</sup>		20,02 (4,47)	18,31 (3,89)	-1,38 <sup>c</sup> (0,45) <sup>d</sup>	vs. Placebo 0,73 <sup>c</sup> (-0,48; 1,93); 0,236 vs. Paroxetin -0,96 <sup>c</sup> (-2,16; 0,23); 0,112
Paroxetin N = 57 <sup>b</sup>		20,21 (4,4)	19,60 (5,14)	-0,42 <sup>c</sup> (0,49) <sup>d</sup>	vs. Placebo 1,69 <sup>c</sup> (0,46; 2,92); 0,008
Placebo N = 54 <sup>b</sup>		19,93 (4,21)	17,85 (4,24)	-2,11 <sup>c</sup> (0,48) <sup>d</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 45 (Fortsetzung): Sexuelle Dysfunktion - nur Studien mit vorhandenen Skalendaten (Duloxetin)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.*

a: Alle randomisierten Patienten, wenn nicht anders bezeichnet

b: Patienten mit verfügbaren Daten

c: Adjustierte Werte (LS means)

d: SE

e: p-Werte für die adjustierten Behandlungsunterschiede (LS means) aktiv vs. Placebo

f: Aufgrund großer Abweichung zur Zahl der randomisierten Patienten, wahrscheinlich Patienten mit verfügbaren Daten.

g: Patienten in der Auswertung, randomisierte Patienten: Duloxetin: 273, Escitalopram: 274, Placebo: 137

h: Keine Gesamtscoredaten verfügbar, daher Daten getrennt nach Geschlecht dargestellt

i: In Clayton: Studienbeginn Mittelwerte für den CSFQ-Gesamtscore nur für die gesamte männliche und weibliche Population angegeben.

ASEX: Arizona Sexual Experience Questionnaire, CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire, k. A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, LS: Least Square, M: Monat(e), n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus, W: Woch(en)

## Ergebnisse der Meta-Analysen – sexuelle Dysfunktion

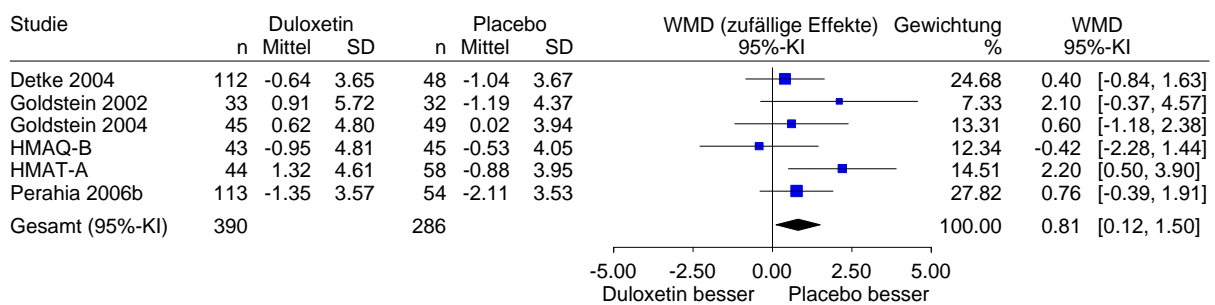
Abbildung 56 bis Abbildung 59 zeigen die Meta-Analysen zum ASEX-Gesamtscore. Es wurden folgende Meta-Analysen durchgeführt:

- eine Analyse vs. Placebo
- eine Analyse vs. SSRI (die einzige Komparator-Wirkstoffklasse)
- 2 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz (Paroxetin und Fluoxetin waren für den ASEX-Pool vorhanden)

Somit waren alle Einzelstudienresultate (bis auf die o. g. Studie mit CSFQ-Daten) in Meta-Analysen enthalten.

Mehrere Studienarme zu einer Substanz wurden pro Studie zusammengefasst.

Sexuelle Dysfunktion  
Duloxetin vs. Placebo



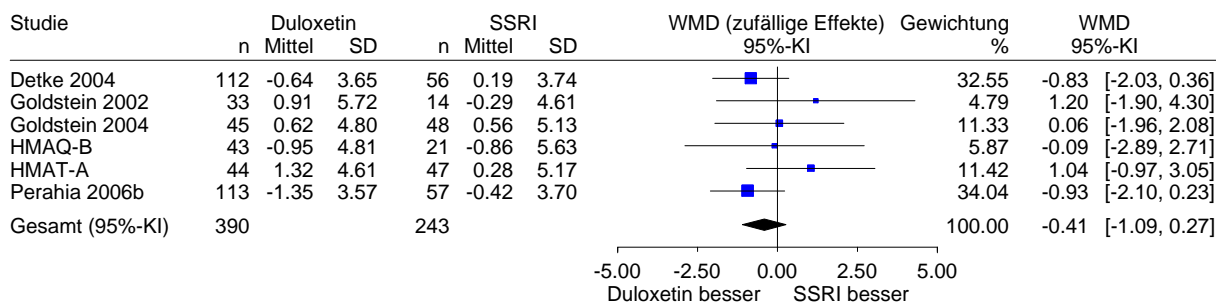
Heterogenität:  $Q=5.78$ ,  $df=5$  ( $p=0.328$ ),  $I^2=13.5\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=2.3$  ( $p=0.021$ ),  $\tau^2=0.102$

Abbildung 56: Meta-Analyse ASEX-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference



Sexuelle Dysfunktion  
Duloxetin vs. SSRI

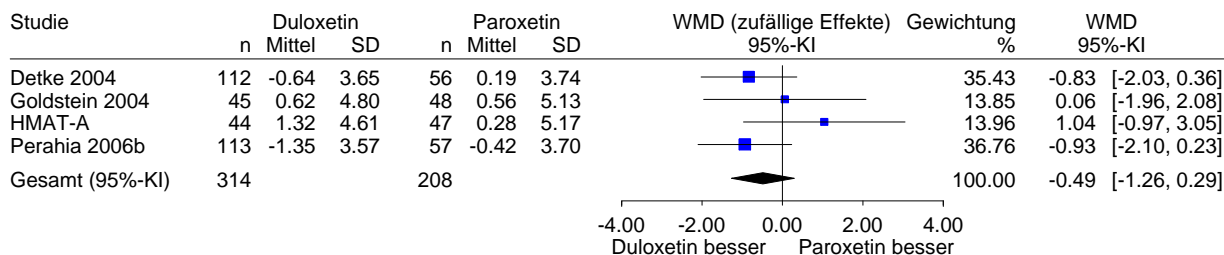


Heterogenität:  $Q=4.55$ ,  $df=5$  ( $p=0.473$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-1.19$  ( $p=0.235$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 57: Meta-Analyse ASEX-Gesamtscore, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Sexuelle Dysfunktion  
Duloxetin vs. Paroxetin

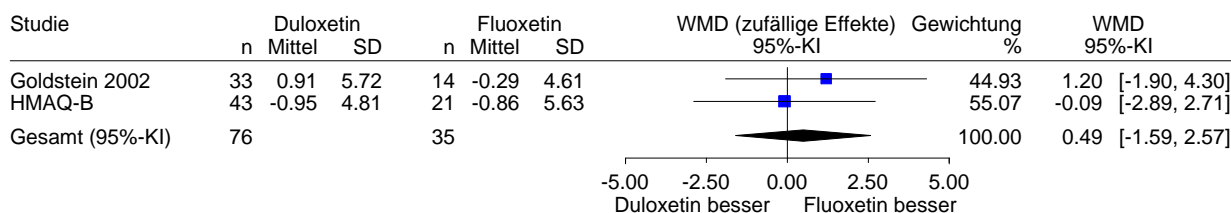


Heterogenität:  $Q=3.38$ ,  $df=3$  ( $p=0.336$ ),  $I^2=11.3\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-1.22$  ( $p=0.221$ ),  $\tau^2=0.075$

Abbildung 58: Meta-Analyse ASEX-Gesamtscore, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Sexuelle Dysfunktion  
Duloxetin vs. Fluoxetin



Heterogenität:  $Q=0.37$ ,  $df=1$  ( $p=0.546$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=0.46$  ( $p=0.645$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 59: Meta-Analyse ASEX-Gesamtscore, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Die Meta-Analysen des ASEX-Gesamtscore zeigten im Vergleich von Duloxetin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Duloxetin gegenüber Placebo bei niedriger Heterogenität (siehe Abbildung 56). Anhand der Literatur fanden sich keine Angaben zu einer Einschätzung der Relevanz des ASEX, wie z. B. eine Minimal Important Difference (MID) für den Gruppenunterschied. Daher wurde für die Interpretation der Effekte ein statistisches Maß herangezogen. Eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen wird nach einer Interpretation des Cohen's d als kleiner Effekt angesehen [62]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag für die gepoolten Studien bei 0,2 (95 %-KI [0,04; 0,37]). Hierbei reichte die untere Grenze des Konfidenzintervalls in den Bereich unterhalb eines kleinen Effekts. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Auch hier ist zu beachten, dass alle in die Meta-Analyse eingehenden Studien für diesen Zielparameter aufgrund hoher Abweichungen von der Randomisierungspopulation (über 30 %) in den ausgewerteten Patienten als grob mangelhaft einzustufen waren.

Der Vergleich von Duloxetin und SSRI (Abbildung 57) ergab, wie auch die Analysen gegenüber den einzelnen aktiven Vergleichssubstanzen Paroxetin und Fluoxetin (Abbildung 58 und Abbildung 59), keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Analysen zeigten keine bis niedrige Heterogenität ohne einen numerisch konsistenten Vorteil einer Substanz / Wirkstoffklasse.

Damit blieb der Schaden von Duloxetin für den ASEX in der ambulanten „Kurzzeit“-Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo unklar und wurde nicht belegt. Der Vergleich von Duloxetin mit den SSRI Paroxetin und Fluoxetin zeigte keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Duloxetin. Auch anhand der Daten der einzigen Studie mit CSFQ-Erhebung blieb der Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo für die ambulante „Kurzzeit“-Akuttherapie bei Frauen unklar. Es ergab sich kein Beleg für einen Schaden. In der männlichen Population sowie in der „Langzeit“-Akutphase der Studie für Männer und Frauen wurde kein Beleg für einen Schaden von Duloxetin erbracht. Der Vergleich von Duloxetin und Escitalopram ergab keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden sowohl für die „Kurzzeit“- als auch für die „Langzeit“-Akuttherapie bei Frauen und Männern.

### **Gesamtergebnis für sexuelle Dysfunktion**

Daten zur sexuellen Dysfunktion (gemessen anhand von ASEX und CSFQ) wurden in 7 Studien erhoben und berichtet.

Zusammenfassend zeigte sich für die Zielgröße sexuelle Dysfunktion in der Akuttherapie der Depression ein Effekt, dessen Relevanz nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte. Der Schaden blieb daher unklar und es lag kein Beleg für einen Schaden vor. Ein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden durch Duloxetin als durch die SSRI Escitalopram, Paroxetin und Fluoxetin lag ebenfalls nicht vor.

### **5.2.2.9.3 Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck**

Im Bereich kardiovaskulärer Parameter wurden in allen Akutstudien und in der Langzeitstudie Blutdruckparameter, die Herzfrequenz und in einigen Studien EKG-Auffälligkeiten wie die frequenzkorrigierte QT-Zeit berichtet. Vierzehn der insgesamt 16 relevanten Studien berichteten Ergebnisse zum Bluthochdruck, die anhand einer vorgegebenen Definition ermittelt wurden. Aus Gründen der Ergebnissicherheit wurden allein diese Ergebnisse zur Bewertung des potenziellen Schadens herangezogen.

Die vorgegebenen Definitionen variierten zum Teil minimal und sind aus diesem Grund in Tabelle 46 mitaufgeführt. Insgesamt kann die übergreifende Definition wie folgt zusammengefasst werden: Eine Hypertonie wurde definiert als systolischer Blutdruckwert von mindestens 140 mmHg bei einer Erhöhung im Vergleich zum Ausgangswert von mindestens 10 mmHg oder ein diastolischer Blutdruckwert von mindestens 90 mmHg bei einer Erhöhung im Vergleich zum Ausgangswert von mindestens 10 mmHg. Von einer Hypertonie / einem (andauernd) erhöhten Blutdruck wurde zumeist ausgegangen, wenn diese Kriterien bei 3 Visiten in Folge erfüllt waren.

Hierbei berichteten einige Studien systolische und diastolische Abweichungen separat, einige nur kombinierte Daten.

Tabelle 46: Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Duloxetin)

Studie N <sup>a</sup>	Patienten mit (andauernd) erhöhtem Blutdruck, als Gesamtrate angegeben N (%)	Patienten mit (andauernd) erhöhtem systolischen Blutdruck N (%)	Patienten mit (andauernd) erhöhtem diastolischen Blutdruck N (%)	Definition
<b>Akutstudien</b>				
<b>lediglich placebokontrolliert</b>				
Brannan 2005 Duloxetin N = 141 Placebo N = 141	1 (0,7) <sup>b</sup> 1 (0,7) <sup>b</sup>	k. A. (4,1) <sup>b</sup> k. A. (4,1) <sup>b</sup>	k. A. (1,6) <sup>b</sup> k. A. (5,5) <sup>b</sup>	Erhöhter Blutdruck war definiert als in Rückenlage systolischer Blutdruck $\geq 140$ mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn oder in Rückenlage diastolischer Blutdruck $\geq 90$ mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn. Ein Patient wurde als hypertensiv bezeichnet, wenn die Bedingungen für erhöhten diastolischen oder systolischen Blutdruck bei 3 konsekutiven Visiten erfüllt waren.
Brecht 2007 Duloxetin N = 162 Placebo N = 165	k. A. k. A.	34 (21,0) <sup>c</sup> 47 (28,5) <sup>c</sup>	18 (11,1) <sup>c</sup> 19 (11,5) <sup>c</sup>	<i>Eine signifikante systolische Blutdruckänderung war definiert als <math>\geq 140</math> mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn. Eine signifikante diastolische Blutdruckänderung war definiert als <math>\geq 90</math> mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn.</i>
Detke 2002a Duloxetin N = 128 Placebo N = 139	1 (0,8) 0 (0)	1 (0,8) 0 (0)	k. A. k. A.	<i>Ein Patient wurde als andauernd hypertensiv bezeichnet bei in Rückenlage systolischem Blutdruck <math>\geq 140</math> mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn bei 3 konsekutiven Visiten oder in Rückenlage diastolischem Blutdruck <math>\geq 90</math> mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn bei 3 konsekutiven Visiten. Studienbeginn war in diesem Fall der höchste gemessene Wert vor Randomisierung.</i>
Detke 2002b Duloxetin N = 123 Placebo N = 122	1 (0,8) 0 (0)	1 (0,8) 0 (0)	k. A. k. A.	<i>Ein Patient wurde als andauernd hypertensiv bezeichnet bei in Rückenlage systolischem Blutdruck <math>\geq 140</math> mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn bei 3 konsekutiven Visiten oder in Rückenlage diastolischem Blutdruck <math>\geq 90</math> mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn bei 3 konsekutiven Visiten. Studienbeginn war in diesem Fall der höchste gemessene Wert vor Randomisierung.</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 46 (Fortsetzung): Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Duloxetin)

Studie N <sup>a</sup>	Patienten mit (andauernd) erhöhtem Blutdruck, als Gesamtrate angegeben N (%)	Patienten mit (andauernd) erhöhtem systolischen Blutdruck N (%)	Patienten mit (andauernd) erhöhtem diastolische n Blutdruck N (%)	Definition
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>				
Lee 2007 Duloxetin N = 220 <sup>d</sup> Paroxetin N = 229 <sup>d</sup>	k. A. k. A.	2 (0,9) 4 (1,7)	7 (3,2) 2 (0,9)	<i>Andauernder erhöhter systolischer (diastolischer) Blutdruck war definiert als in Rückenlage <math>\geq 140</math> (90) mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn bei mindestens 3 konsekutiven Visiten.</i>
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>				
Detke 2004 Duloxetin 80 mg N = 95 <sup>f</sup> Duloxetin 120 mg N = 93 <sup>f</sup> Paroxetin N = 86 <sup>f</sup> Placebo N = 93 <sup>f</sup>	3 (3,2) 1 (1,1) 1 (1,2) 1 (1,1)	k. A. k. A. k. A. k. A.	k. A. k. A. k. A. k. A.	<i>Andauernder erhöhter Blutdruck war definiert als in Rückenlage systolischer Blutdruck <math>\geq 140</math> mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn oder in Rückenlage diastolischer Blutdruck <math>\geq 90</math> mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn, jeweils bei 3 konsekutiven Visiten. Studienbeginn war in diesem Fall der höchste gemessene Wert vor Randomisierung.</i>
Goldstein 2002 Duloxetin N = 70 <sup>f</sup> Fluoxetin N = 33 <sup>f</sup> Placebo N = 70 <sup>f</sup>	2 (2,9) 0 (0) 0 (0)	k. A. 0 (0) 0 (0)	k. A. 0 (0) 0 (0)	<i>Ein Patient wurde als andauernd hypertensiv bezeichnet, wenn bei 3 konsekutiven Visiten der in Rückenlage oder im Stehen gemessene systolische Blutdruck <math>\geq 140</math> mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn oder wenn der in Rückenlage oder im Stehen gemessene diastolische Blutdruck <math>\geq 90</math> mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn war. Studienbeginn war in diesem Fall der höchste gemessene Wert vor Randomisierung.</i>
Goldstein 2004 Duloxetin 80 mg N = 91 <sup>f</sup> Paroxetin N = 87 <sup>f</sup> Placebo N = 89 <sup>f</sup>	2 (2,2) 0 (0) 2 (2,2) <sup>h</sup>	1 (1,1) <sup>e</sup> 0 (0) k. A.	1 (1,1) <sup>e</sup> 0 (0) k. A.	<i>Ein Patient wurde als <i>andauernd</i> hypertensiv bezeichnet bei in Rückenlage systolischem Blutdruck <math>\geq 140</math> mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn oder bei in Rückenlage diastolischem Blutdruck <math>\geq 90</math> mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn, jeweils bei 3 konsekutiven Visiten. Studienbeginn war in diesem Fall der höchste gemessene Wert vor Randomisierung.</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 46 (Fortsetzung): Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Duloxetin)

Studie N <sup>a</sup>	Patienten mit (andauernd) erhöhtem Blutdruck, als Gesamtrate angegeben N (%)	Patienten mit (andauernd) erhöhtem systolischen Blutdruck N (%)	Patienten mit (andauernd) erhöhtem diastolischen Blutdruck N (%)	Definition
HMAQ-B Duloxetin N = 82 <sup>f</sup> Fluoxetin N = 37 <sup>f</sup> Placebo N = 75 <sup>f</sup>	2 (2,4) 1 (2,7) 1 (1,3)	k. A. k. A. k. A.	k. A. k. A. k. A.	<i>Ein Patient wurde als andauernd hypertensiv bezeichnet, wenn bei 3 konsekutiven Visiten der in Rückenlage oder im Stehen gemessene systolische Blutdruck <math>\geq 140</math> mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn oder wenn der in Rückenlage oder im Stehen gemessene diastolische Blutdruck <math>\geq 90</math> mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn war. Studienbeginn war in diesem Fall der höchste gemessene Wert von Visite 1–3.</i>
HMAT-A Duloxetin 80 mg N = 84 <sup>f</sup> Paroxetin N = 89 <sup>f</sup> Placebo N = 90 <sup>f</sup>	0 (0) 0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0) 0 (0)	<i>Ein Patient wurde als andauernd hypertensiv bezeichnet, wenn bei 3 konsekutiven Visiten der in Rückenlage gemessene systolische Blutdruck <math>\geq 140</math> mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn oder wenn der in Rückenlage gemessene diastolische Blutdruck <math>\geq 90</math> mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn war. Studienbeginn war in diesem Fall der höchste gemessene Wert von Visite 1-3.</i>
Nierenberg 2007 Akutphase Duloxetin N = 273 <sup>f</sup> Escitalopram N = 274 <sup>f</sup> Placebo N = 137 <sup>f</sup>	1 (0,4) <sup>e</sup> 1 (0,4) <sup>e</sup> 1 (0,7) <sup>e</sup>	k. A. k. A. k. A.	k. A. k. A. k. A.	Erhöhter Blutdruck wurde als ein im Sitzen gemessener systolischer Blutdruckwert $\geq 140$ mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn oder ein im Sitzen gemessener diastolischer Blutdruckwert $\geq 90$ mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn definiert. Andauernder Bluthochdruck (bzw. andauernder systolischer oder diastolischer Blutdruck) war als Eintreten der oberen Kriterien bei 3 konsekutiven Visiten definiert.

(Fortsetzung)

Tabelle 46 (Fortsetzung): Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Duloxetin)

Studie N <sup>a</sup>	Patienten mit (andauernd) erhöhtem Blutdruck, als Gesamtrate angegeben N (%)	Patienten mit (andauernd) erhöhtem systolischen Blutdruck N (%)	Patienten mit (andauernd) erhöhtem diastolischen Blutdruck N (%)	Definition
Pigott 2007 (Akut-) und Extensionsphase Duloxetin N = 273 <sup>f</sup> Escitalopram N = 274 <sup>f</sup> Placebo N = 137 <sup>f</sup>	4 (1,5) 3 (1,1) 1 (0,7)	k. A. k. A. k. A.	k. A. k. A. k. A.	Systolischer (andauernder) Bluthochdruck wurde als ein systolischer Blutdruckwert $\geq 140$ mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn (bei 3 konsekutiven Visiten) definiert. Diastolischer (andauernder) Bluthochdruck wurde definiert als diastolischer Blutdruckwert $\geq 90$ mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn (bei 3 konsekutiven Visiten).
Perahia 2006b Duloxetin 80mg N = 93 <sup>f</sup> Duloxetin 120 mg N = 103 <sup>f</sup> Paroxetin N = 97 <sup>f</sup> Placebo N = 99 <sup>f</sup>	1 (1,1) 4 (3,9) 0 (0) 3 (3,0)	k. A. k. A. 0 (0) k. A.	k. A. k. A. 0 (0) k. A.	<i>Andauernder erhöhter Blutdruck war definiert als in Rückenlage systolischer Blutdruck <math>\geq 140</math> mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn bei 3 konsekutiven Visiten oder in Rückenlage diastolischer Blutdruck <math>\geq 90</math> mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn bei 3 konsekutiven Visiten. Studienbeginn war in diesem Fall der höchste gemessene Wert vor Randomisierung.</i>
<b>ältere Patienten</b>				
Raskin 2007 Wise 2007 Duloxetin N = 207 <sup>f</sup> Placebo N = 104 <sup>f</sup>	1 (0,5) 1 (1,0)	0 (0) 1 (1,0)	1 (0,5) 0 (0)	Systolischer (diastolischer) andauernder Bluthochdruck war als ein in Rückenlage systolischer (diastolischer) Blutdruckwert $\geq 140$ (90) mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn bei 3 konsekutiven Visiten definiert. Andauernder Bluthochdruck war als entweder andauernder systolischer oder andauernder diastolischer Blutdruck definiert.
<b>Langzeitstudie (Rückfallprävention)</b>				
Perahia 2006a Duloxetin N = 133 <sup>g</sup> Placebo N = 138 <sup>g</sup>	1 (0,8) 0 (0)	1 (0,8) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	<i>Systolischer (diastolischer) andauernder Bluthochdruck war als ein in Rückenlage systolischer (diastolischer) Blutdruckwert <math>\geq 140</math> (90) mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn bei 3 konsekutiven Visiten definiert. Studienbeginn war in diesem Fall der höchste gemessene Wert vor Randomisierung zur Erhaltungsphase.</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 46 (Fortsetzung): Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Duloxetin)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.*

a: Safety Population, wenn nicht anders spezifiziert

b: Fälle von (andauerndem) Bluthochdruck. In der Definition wird nur die Bezeichnung „hypertensiv“ benutzt. Nicht klar, ob berichtete Fälle der Definition zuzuordnen sind.

c: Patienten mit mindestens einem Ereignis

d: ITT-Population

e: Prozente berechnet

f: Alle randomisierten Patienten

g: Patienten mit Studienbeginn und Post-Studienbeginn-Messwerten

*h: Verteilung der 2 Patienten auf systolisch / diastolisch nicht bekannt bzw. Angaben sind widersprüchlich*

k. A.: keine Angabe



## **Ergebnisse der Einzelstudien – Bluthochdruck**

Tabelle 46 ermöglicht einen Überblick über die Daten der einzelnen Studien zum Parameter Bluthochdruck.

Bei der Interpretation der Ergebnisse zum Bluthochdruck ist zu beachten, dass die vorliegenden Studien nicht primär auf dessen Untersuchung ausgelegt waren. Dennoch ist mit dem Parameter „Bluthochdruckfälle anhand einer vorgegebenen Definition“ eine relative Standardisierung der Sachlage und damit eine höhere Ergebnissicherheit angestrebt worden. Die Evaluation dieser Ergebnisse ist dennoch unter Beachtung der benannten Limitationen durchzuführen.

Insgesamt erschien die Ereignisrate relativ niedrig, sodass kein klarer Vorteil oder Nachteil einer Substanz herausgearbeitet werden konnte. Dies galt auch für solche Studien, die nicht in die Meta-Analyse integriert werden konnten (Pigott 2007, Nierenberg 2007 im Escitalopram Vergleich, Lee 2007). Die Studie von Brecht 2007 lieferte abweichend hohe, jedoch auch relativ ausgeglichene Ereignisraten, aufgrund einer anderen Anwendung der vorgegebenen Definition (die Ereignisse mussten nicht bei 3 konsekutiven Visiten vorhanden sein).

Die anhand der vorliegenden Daten möglichen Meta-Analysen finden sich im Anhang (alle Gruppenunterschiede statistisch nicht signifikant, Abbildung 191 bis Abbildung 194). Die Meta-Analysen wurden jeweils anhand einer Risikodifferenz-Berechnung generiert, um auch Studien ohne Ereignisse berücksichtigen zu können.

Es ergab sich somit kein Beleg für einen Schaden oder größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo oder gegenüber den Komparatoren der Wirkstoffklasse SSRI (Fluoxetin, Paroxetin, Escitalopram) bezüglich des Parameters Bluthochdruck.

### **5.2.2.10 Komplikationen von Begleiterkrankungen (z. B. vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit)**

In den eingeschlossenen Studien für Duloxetin waren keine Informationen vorhanden, die eine Bewertung des Zielparameters „Komplikationen von Begleiterkrankungen“ ermöglicht hätten.

### 5.2.3 Subgruppenanalysen – Duloxetin

Im Folgenden werden die jeweiligen Subgruppen gemäß ihrer Definition im Berichtsplan und der jeweils gewählten Operationalisierung dargestellt und evaluiert.

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

- Geschlecht
- Schweregrad
- Behandlungsresistenz (Definition in den jeweiligen Studien)
- Versorgungssetting (stationär vs. ambulant)
- Vorliegen psychiatrischer und / oder somatischer Komorbidität
- Alter
- Dosis
- unterschiedliche begleitende antidepressive Behandlungen
- spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik

Die Kriterien zur Operationalisierung wurden anhand ihrer Ergebnissicherheit und Vergleichbarkeit ausgewählt. Im Rahmen der jeweiligen Ergebnisdarstellung werden die Kriterien zur Operationalisierung pro Subgruppe erläutert. Es erfolgte eine Untersuchung der antidepressiven Wirkung (Nutzen / Zusatznutzen) und der unerwünschten Ereignisse (Schaden – größerer / geringerer Schaden) in Bezug auf die Subgruppen. Die Analysen im Rahmen der Schadensbewertung wurden hierbei auf die Subgruppen Geschlecht, Alter und Dosis beschränkt.

#### 5.2.3.1 Geschlecht

Zur Bewertung der Subgruppen zum Geschlecht wurden Studien herangezogen, welche:

- nach Geschlecht stratifizierte Daten zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Untersuchung unerwünschter Ereignisse) oder
- nach Geschlecht stratifizierte Daten zu HAMD- bzw. MADRS-Gesamtscores (Untersuchung der antidepressiven Wirkung) lieferten.

Sechs Studien kündigten eine solche Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse bzw. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse an, es waren jedoch keine Daten hierzu

vorhanden. Hinsichtlich der antidepressiven Wirkung kündigten 6 Studien die Durchführung einer o. g. Analyse an, jedoch nur 4 berichteten die Ergebnisse, wie in Tabelle 47 dargestellt ist. Es handelte sich hierbei um 3 aktiv- und placebokontrollierte Studien (2 x Fluoxetin, 1 x Paroxetin) sowie die placebokontrollierte Studie mit älteren Patienten.

In den relevanten Studien wurde die Symptomreduktion unter Verwendung der HAMD gemessen und Daten zur mittleren Veränderung der Gesamtscores am Endpunkt im Vergleich zum Beginn der Studie getrennt nach Geschlecht dargestellt. Eine Abnahme des HAMD-Scores im Vergleich zum Studienbeginn entspricht jeweils einer Verbesserung der depressiven Symptomatik.

Tabelle 47: Subgruppenanalyse: mittlere HAMD17-Änderung nach Geschlecht (Duloxetin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Duloxetin	
				Differenz (95 %-KI); p-Wert vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
<b>Akutstudien</b>					
<b>lediglich placebokontrolliert</b>					
Detke 2002a					
<i>Frauen</i>					
<i>Duloxetin</i>	82	20,28 (3,36)	-8,9 (6,33)	<i>k. A.; p = 0,11</i>	
<i>Placebo</i>	96	20,81 (3,46)	-7,56 (8,12)		
<i>Männer</i>					
<i>Duloxetin</i>	41	20,27 (3,29)	-8,9 (7,65)	<i>k. A.; p = 0,164</i>	
<i>Placebo</i>	40	19,73 (3,23)	-6,48 (6,97)		
Detke 2002b					
<i>Frauen</i>					
<i>Duloxetin</i>	79	21,81 (4,22)	-9,99 (7,4)	<i>k. A.; p &lt; 0,001</i>	
<i>Placebo</i>	77	21,31 (3,66)	-5,77 (6,87)		
<i>Männer</i>					
<i>Duloxetin</i>	42	20,9 (3,83)	-7,86 (6,89)	<i>k. A.; p = 0,006</i>	
<i>Placebo</i>	38	20,63 (3,82)	-3,92 (6,9)		
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>					
Detke 2004					
<i>Frauen</i>					
<i>Duloxetin 80 mg</i>	68	20,19 (3,54)	-10,49 (5,92)	<i>k. A.; p = 0,03</i>	<i>k. A.; p = 0,247</i>
<i>Duloxetin 120 mg</i>	70	19,74 (3,01)	-10,83 (6,18)	<i>k. A.; p = 0,008</i>	<i>k. A., p = 0,47</i>
<i>Paroxetin 20 mg</i>	57	20,28 (4,41)	-11,93 (4,61)	<i>k. A.; p = 0,001</i>	
<i>Placebo</i>	69	19,97 (3,58)	-8,17 (5,06)		
<i>Männer</i>					
<i>Duloxetin 80 mg</i>	25	19,04 (3,46)	-9,72 (5,47)	<i>k. A.; p = 0,382</i>	<i>k. A.; p = 0,567</i>
<i>Duloxetin 120 mg</i>	23	21,48 (4,22)	-12,83 (6,53)	<i>k. A.; p = 0,021</i>	<i>k. A.; p = 0,037</i>
<i>Paroxetin 20 mg</i>	28	20,21 (3,6)	-9,29 (7,78)	<i>k. A.; p = 0,73</i>	
<i>Placebo</i>	24	19,54 (3,64)	-7,92 (5,9)		

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Subgruppenanalyse: mittlere HAMD17-Änderung nach Geschlecht (Duloxetin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>					
Goldstein 2002					
HMAQ-A					
Frauen					
Duloxetin 40–120 mg	42	18,86 (4,4)	-9,12 (7,14)	k. A.; 0,064	k. A.; 0,034
Fluoxetin 20 mg	19	17,53 (4,13)	-4,95 (7,8)	k. A.; 0,450	
Placebo	45	19,42 (4,53)	-6,4 (6,47)		
Männer					
Duloxetin 40–120 mg	26	17,85 (3,43)	-5,85 (6,32)	k. A.; 0,701	k. A.; 0,434
Fluoxetin 20 mg	14	18,36 (4,67)	-7,64 (7,17)	k. A.; 0,277	
Placebo	21	19,48 (4,83)	-5,38 (5,44)		
Goldstein 2004					
Frauen					
Duloxetin 80 mg	51	19,41 (4,14)	-9,08 (7,74)	k. A.; p = 0,004	k. A.; p = 0,03
Paroxetin 20 mg	53	18,77 (4,75)	-5,7 (8,49)	k. A.; p = 0,406	
Placebo	56	17,32 (4,81)	-4,59 (6,41)		
Männer					
Duloxetin 80 mg	35	16,09 (4,37)	-5,74 (7,23)	k. A.; p = 0,065	k. A.; p = 0,921
Paroxetin 20 mg	31	15,74 (5,26)	-6,68 (7,54)	k. A.; p = 0,091	
Placebo	32	16,97 (5,68)	-3,41 (6,48)		
HMAQ-B					
Frauen					
Duloxetin 40–120 mg	55	17,96 (5,48)	-6,45 (7,59)	k. A.; 0,354	k. A.; 0,756
Fluoxetin 20 mg	23	19,83 (5,07)	-6,43 (5,73)	k. A.; 0,674	
Placebo	48	18,23 (5,84)	-5,27 (7,31)		
Männer					
Duloxetin 40–120 mg	26	17,69 (4,79)	-5,81 (6,11)	k. A.; 0,459	k. A.; 0,411
Fluoxetin 20 mg	14	20,36 (3,77)	-8,07 (8,05)	k. A.; 0,882	
Placebo	24	18,5 (5,28)	-6,83 (7,46)		
HMAT-A					
Frauen					
Duloxetin 80 mg	48	17,79 (5,66)	-6,06 (6,79)	k. A.; 0,141	k. A.; 0,337
Paroxetin 20 mg	44	18,48 (5,22)	-5,73 (6,42)	k. A.; 0,673	
Placebo	58	17,66 (5,14)	-4,28 (7,4)		
Männer					
Duloxetin 80 mg	33	16,94 (4,37)	-4,79 (6,55)	k. A.; 0,320	k. A.; 0,576
Paroxetin 20 mg	43	17,44 (6,48)	-6,67 (7,54)	k. A.; 0,106	
Placebo	31	18,03 (3,93)	-4,29 (5,95)		

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Subgruppenanalyse: mittlere HAMD17-Änderung nach Geschlecht (Duloxetin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Duloxetin	
				Differenz (95 %-KI); p-Wert vs. Placebo	Differenz (95 %-KI); p-Wert vs. aktiven Komparator
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>					
Nierenberg 2007 Akutphase					
Frauen					
Duloxetin 60 mg	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
Escitalopram 10 mg	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
Placebo	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
Männer					
Duloxetin 60 mg	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
Escitalopram 10 mg	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
Placebo	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
Pigott 2007 (Akut-) und Extensionsphase					
Frauen					
Duloxetin 60–120 mg	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
Escitalopram 10–20 mg	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
Placebo	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
Männer					
Duloxetin 60–120 mg	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
Escitalopram 10–20 mg	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
Placebo	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
Perahia 2006b					
Frauen					
Duloxetin 80 mg	62	21,47 (3,23)	-12,32 (6,03)	<i>k. A.</i> ; <i>p</i> = 0,091	<i>k. A.</i> ; <i>p</i> = 0,845
Duloxetin 120 mg	76	21,68 (4,76)	-12,37 (6,05)	<i>k. A.</i> ; <i>p</i> = 0,122	<i>k. A.</i> ; <i>p</i> = 0,972
Paroxetin 20 mg	69	20,84 (3,64)	-11,39 (6,58)	<i>k. A.</i> ; <i>p</i> = 0,121	
Placebo	65	20,85 (4,1)	-10,32 (6,24)		
Männer					
Duloxetin 80 mg	31	20,97 (2,34)	-9,97 (5,69)	<i>k. A.</i> ; <i>p</i> = 0,78	<i>k. A.</i> ; <i>p</i> = 0,437
Duloxetin 120 mg	26	20,5 (3,37)	-9,81 (4,45)	<i>k. A.</i> ; <i>p</i> = 0,528	<i>k. A.</i> ; <i>p</i> = 0,28
Paroxetin 20 mg	28	21,5 (2,66)	-9,46 (7,9)	<i>k. A.</i> ; <i>p</i> = 0,604	
Placebo	34	20,06 (2,87)	-9,35 (4,71)		
<b>ältere Patienten</b>					
Raskin 2007 / Wise 2007					
Frauen					
Duloxetin 60 mg	120	19,26 (4,91)	-5,85 (7,48)	<i>k. A.</i> ; 0,009	
Placebo	59	19,37 (4,64)	-3,31 (5,84)		
Männer					
Duloxetin 60 mg	81	18,01 (4,64)	-7,57 (6,23)	<i>k. A.</i> ; 0,029	
Placebo	43	18,35 (4,34)	-4,56 (5,83)		

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Subgruppenanalyse: mittlere HAMD17-Änderung nach Geschlecht (Duloxetin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Duloxetin	
				Differenz (95 %-KI); p-Wert vs. Placebo	Differenz (95 %-KI); p-Wert vs. aktiven Komparator
<b>Langzeitstudie (Rückfallprävention)</b>					
Perahia 2006a					
Frauen					
Duloxetin 60 mg	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Placebo	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Männer					
Duloxetin 60 mg	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Placebo	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>					
a: Zahl der Patienten in der Auswertung;					
b: Wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung					
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, ITT: Intent-to-Treat, k. A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus					

Die vorhandenen Daten zum Depressionsskalen-Gesamtscore getrennt nach Geschlecht wurden zunächst mittels eines Interaktionstests (Meta-Regression) untersucht. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse (zum Signifikanzniveau 0,2) für den Vergleich von Duloxetin und Placebo ( $p = 0,27$ ) sowie Duloxetin und SSRI ( $p = 0,25$ ). Damit gab es keinen Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen Geschlecht und Behandlungseffekt. Da keine Interaktion bestand wurden auch keine Meta-Analysen getrennt nach Geschlecht durchgeführt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gilt damit für Männer und Frauen.

### 5.2.3.2 Schweregrad

Zur Untersuchung des Einflusses des Schweregrads der Erkrankung auf den Behandlungseffekt wurde mittels Meta-Regression der Zusammenhang zwischen Schweregrad und Behandlungseffekt untersucht. Als Maß für den Schweregrad der Erkrankung der Patienten in den einzelnen Studien wurde dabei der mittlere Score der in den Studien eingesetzten Depressionsskalen zu Studienbeginn verwendet. Um unterschiedliche Skalen im Rahmen einer Meta-Regressionsanalyse berücksichtigen zu können, wurden die mittleren Werte der Depressionsskalen zu Studienbeginn als Prozent der maximal erreichbaren Punktzahl der verwendeten Skala dargestellt und gegen den jeweiligen Effekt für Remission, Ansprechen und Depressionsskalen-Gesamtscore aufgetragen (siehe Abbildung 195 bis Abbildung 200 im Anhang).

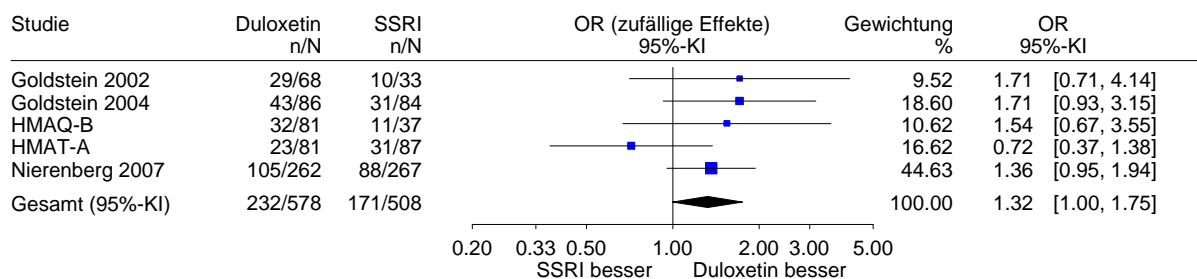
Im Vergleich von Duloxetin und Placebo zeigte sich für keinen untersuchten Parameter (Remission, Ansprechen, Depressionsskalen-Gesamtscore;  $p = 0,65; 0,67; 0,36$ ) eine Interaktion zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem Behandlungseffekt (zum Signifikanzniveau 0,2).

Für den Vergleich von Duloxetin und Placebo wurden zusätzlich Daten herangezogen, welche in den eingeschlossenen Studien stratifiziert nach Schweregrad berichtet wurden (siehe Tabelle 146 im Anhang). In 8 Studien wurden für den Gesamtscore getrennte Daten für Subgruppen bzgl. des Schweregrades mit einheitlichem Cut-off berichtet (HAMD-17 < 19 vs. HAMD-17  $\geq$  19). Auch hier zeigte sich keine statistisch signifikante Interaktion (zum Signifikanzniveau 0,2;  $p = 0,34$ ) zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem Effekt von Duloxetin im Vergleich zu Placebo. In der Folge wurden keine Meta-Analysen mit Studienpools mit unterschiedlichem mittleren Schweregrad zu Studienbeginn durchgeführt.

Im Vergleich von Duloxetin und SSRI zeigte sich dagegen eine statistisch signifikante Interaktion (zum Signifikanzniveau 0,2) zwischen dem mittleren Schweregrad der Depression der Studienpopulation und dem Behandlungseffekt für die Parameter Remission ( $p = 0,07$ ) und Ansprechen ( $p = 0,13$ ). Für die Ergebnisse zum Gesamtscore wurde keine Interaktion beobachtet ( $p = 0,38$ ). Die grafische Darstellung der Meta-Regressionen nach Prozent der maximal erreichbaren Skalenpunktzahl im Vergleich von Duloxetin und SSRI zeigte hierbei 2 deutlich getrennte „Cluster“ von Studien (siehe Abbildung 198 bis Abbildung 200).

Auch für den Vergleich von Duloxetin und SSRI waren für einen Teil der Studien Ergebnisse stratifiziert nach Schweregrad vorhanden (siehe Tabelle 146 im Anhang). Für 6 Studien waren Daten zum Gesamtscore für Subgruppen bzgl. des Schweregrades verfügbar (HAMD-17 < 19 vs. HAMD-17  $\geq$  19). Auch hier konnte eine Interaktion nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,69$ ; zum Signifikanzniveau 0,2).

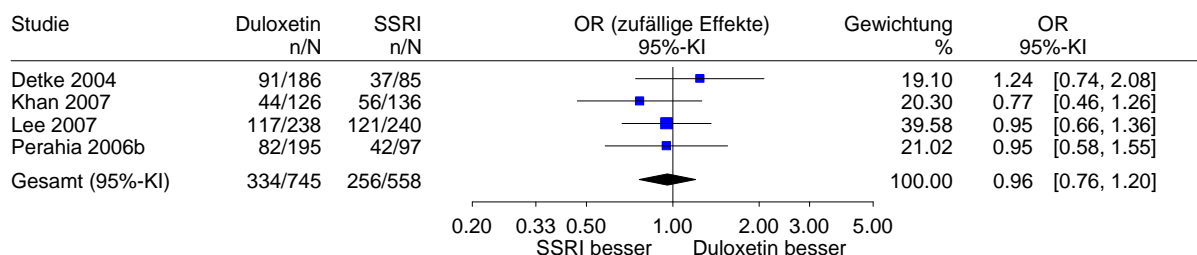
Zur Veranschaulichung der unterschiedlich ausgeprägten Effekte wurden daher für die Remission und die Ansprechraten Meta-Analysen getrennt für den Studienpool mit geringerem ( $\leq 37\%$  des maximal erreichbaren Scores) und höherem ( $> 37\%$  des maximal erreichbaren Scores) mittleren Schweregrad zu Studienbeginn durchgeführt. Diese Einteilung wurde anhand der oben beschriebenen Cluster in den Meta-Regressionen gewählt.

Remission  
Duloxetin vs. SSRI

Heterogenität:  $Q=4.55$ ,  $df=4$  ( $p=0.337$ ),  $I^2=12\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.94 ( $p=0.052$ ),  $\tau^2=0.013$

Abbildung 60: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. SSRI, Erkrankungsschwere  $\leq 37\%$  vom Maximalscore

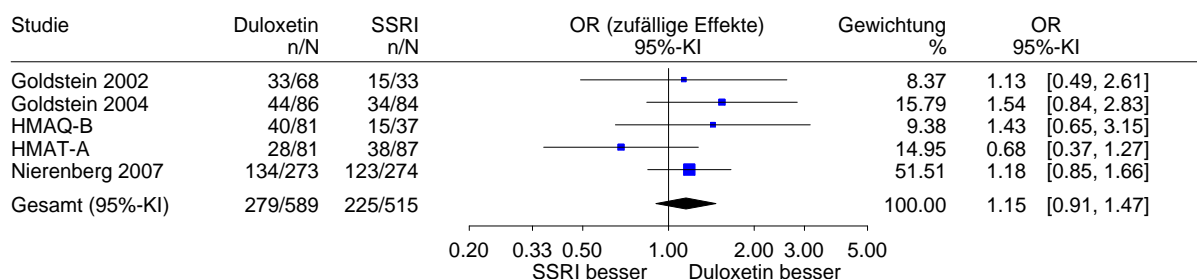
KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Remission  
Duloxetin vs. SSRI

Heterogenität:  $Q=1.74$ ,  $df=3$  ( $p=0.628$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.37 ( $p=0.708$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 61: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. SSRI, Erkrankungsschwere  $> 37\%$  vom Maximalscore

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Response  
Duloxetin vs. SSRI

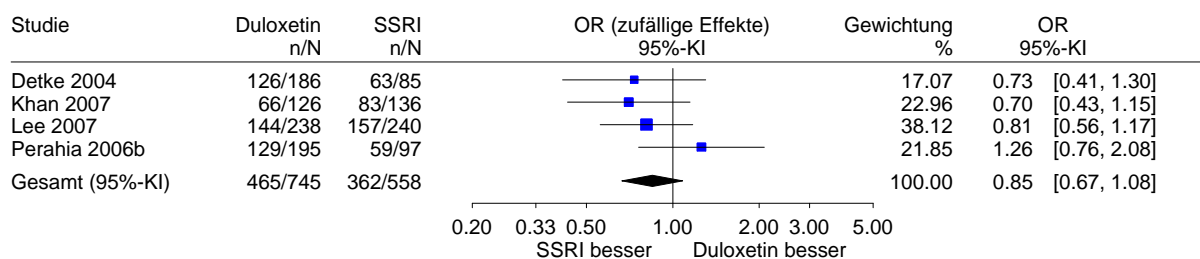
Heterogenität:  $Q=3.92$ ,  $df=4$  ( $p=0.417$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.15 ( $p=0.250$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 62: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. SSRI, Erkrankungsschwere  $\leq 37\%$  vom Maximalscore

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus



Response  
Duloxetine vs. SSRI



Heterogenität:  $Q=3.23$ ,  $df=3$  ( $p=0.358$ ),  $I^2=7.1\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.32 ( $p=0.186$ ),  $\tau^2=0.005$

Abbildung 63: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetine vs. SSRI, Erkrankungsschwere > 37 % vom Maximalscore

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Sowohl für den Subpool der Studien mit prozentualer Erkrankungsschwere  $\leq 37\%$  des Maximalscores als auch für den Subpool der schwerer erkrankten Studienpopulation mit  $> 37\%$  ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Duloxetine und SSRI. Dieses Ergebnis galt für Remission und Ansprechen gleichermaßen (siehe Abbildung 60 bis Abbildung 63).

Bei der Interpretation dieses Ergebnisses ist zu beachten, dass die Erkrankungsschwere der Studienpopulationen generell in einem sehr engen Bereich lag (34 bis 41 % des Maximalscores). Betrachtet man die „realen“ HAMD-Werte zu Studienbeginn, so ist Tabelle 15 zu entnehmen, dass alle Studien mit ihren Werten zu Studienbeginn zwischen 17 und 23, dem Bereich einer mittelschweren Depression, lagen.

Zusammenfassend zeigte sich in der ambulanten Akuttherapie der Depression, sowohl für höhere als auch niedrigere Erkrankungsschweregrade bei Studienbeginn, kein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetine gegenüber SSRI. Limitationen dieses Resultats ergeben sich aus dem im eingeschlossenen Studienpool allgemein ausgeglichenen Niveau der Erkrankungsschwere bei Studienbeginn (im Mittel durchweg mittelschwere Depression). Kein Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen Schweregrad der Erkrankung und Behandlungseffekt ergab sich für den Vergleich von Duloxetine und Placebo. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gegenüber Placebo gilt damit für die untersuchten Erkrankungsschweregrade gleichermaßen. Die Limitationen der hier verwendeten Untersuchungsmethodik zum Schweregrad werden auch in Abschnitt 6.4.6 nochmals aufgegriffen und erläutert.

### **5.2.3.3 Behandlungsresistenz**

In fast jeder Duloxetinstudie war irgendeine Form von Therapieresistenz ausgeschlossen, zumeist in Verbindung mit den untersuchten Substanzen. Dies erschwerte die Operationalisierung dieser Subgruppe insofern, als, von den Ausschlusskriterien ausgehend, relativ heterogene Patientenpopulationen vorlagen.

Es lagen in den eingeschlossenen Studien keine speziellen Subgruppenanalysen zu therapieresistenten Patienten vor. Auch Studien mit einem expliziten Einschluss therapieresistenter Patienten waren nicht im Studienpool enthalten. Somit war eine spezielle Betrachtung einer therapieresistenten Population nicht möglich.

### **5.2.3.4 Versorgungssetting**

Das jeweilige Behandlungssetting der eingeschlossenen Studien ist in Tabelle 14 aufgeführt. Da 15 der 16 eingeschlossenen Studien ausschließlich ambulante Patienten untersuchten und eine Studie ambulante und stationäre Patienten (ohne separate Darstellung der Daten) war eine Subgruppenanalyse nach Versorgungssetting nicht möglich. Die allgemeine meta-analytische Zusammenfassung aller Studien erscheint angemessen, um den antidepressiven Effekt in ambulant behandelten Patienten abzuschätzen (siehe Abschnitt 5.2.2.1 und 5.2.2.2).

### **5.2.3.5 Vorliegen psychiatrischer und / oder somatischer Komorbidität**

Wie bei der Therapieresistenz waren in jeder Duloxetinstudie verschiedene Formen von Komorbiditäten ausgeschlossen. Dies erschwerte auch hier die Operationalisierung von Subgruppen nach Komorbiditäten, da man, basierend auf den Ausschlusskriterien, von einer relativ heterogenen Patientenpopulation ausgehen musste. Um aber eine standardisierte Erfassung von Daten zu komorbiden Patienten als Bewertungsgrundlage zu haben, wurde für die Operationalisierung dieser Subgruppe vorausgesetzt, dass relevante Studien explizit einen Einschluss von Patienten beschrieben, die eine bestimmte Komorbidität anhand eines geeigneten Diagnosekriteriums (ICD-10, DSM) aufwiesen. In den eingeschlossenen Studien für Duloxetin waren keine Studien vorhanden, die eine derartige Bewertung ermöglicht hätten.

### **5.2.3.6 Alter**

Für eine Subgruppenanalyse nach Alter wurden Studien herangezogen, die sich ausschließlich mit einer bestimmten Altersgruppe beschäftigten und somit als Gesamtstudie in die Analyse eingehen konnten. Außerdem konnten Subgruppenanalysen einzelner Studien eingehen, die eine Stratifizierung nach Alter in ältere und jüngere Patienten (älter oder jünger als 65 oder 60 Jahre) vornahmen. Bei dieser Altersgrenze von 60 bzw. 65 Jahren für ältere Patienten beinhaltete der Duloxetin-Studienpool 3 Studien, die ausschließlich jüngere Patienten einschlossen, und eine Studie mit Patienten  $\geq$  65 Jahre. Relevante Subgruppenanalysen

einzelner Studien waren nicht vorhanden. Aufgrund der homogenen Datenlage in den allgemeinen Meta-Analysen zur antidepressiven Wirkung (inklusive der o. g. Studien mit speziellen Altersdaten) wurde für diesen Aspekt von einer separaten Analyse zum Alterseffekt abgesehen. Es gab keinen Hinweis für eine maßgebliche Abweichung in Bezug auf die antidepressive Wirkung bei älteren Patienten. Die anhand der Resultate der allgemeinen Meta-Analysen zur antidepressiven Wirkung getroffenen Aussagen (Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo gegeben) sind demnach auch für ältere Patienten gültig, basierend auf den Daten einer Studie [70].

Hinsichtlich der allgemeinen Meta-Analyse zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen ergab sich ein Unterschied zwischen dem Resultat der Studie mit älteren Patienten (Raskin 2007) und dem Gesamtergebnis der Analyse (Duloxetin vs. Placebo, Abbildung 50). Während die Gesamtanalyse einen statistisch signifikanten Nachteil von Duloxetin gegenüber Placebo erbrachte, zeigte sich für die Studie mit älteren Patienten kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es wurde ein Interaktionstest (Meta-Regression) zwischen den oben beschriebenen Studien (jüngere vs. ältere Patienten) für den Vergleich von Duloxetin und Placebo durchgeführt. Mit einem p-Wert von 0,42 zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis (zum Signifikanzniveau 0,2), welches auf eine Interaktion zwischen dem Alter und unerwünschten Ereignissen (anhand von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen) hätte hindeuten können. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gilt damit für die in den Studien behandelten jüngeren Patienten ebenso wie für die älteren Patienten.

### **5.2.3.7 Dosis**

Der eingeschlossene Studienpool enthielt zahlreiche Variationen in Bezug auf die Dosis der Testpräparate (verschiedene Dosisstärken, flexible und fixe Dosierungsschemata). Jedoch wurde aufgrund der homogenen Datenlage in den allgemeinen Meta-Analysen (zu antidepressiver Wirkung und unerwünschten Ereignissen) von einer separaten Analyse dieser Dosisvariationen abgesehen. Es gab keinen Hinweis für eine maßgebliche Abweichung in Bezug auf die antidepressive Wirkung bei Dosisvariationen.

### **5.2.3.8 Begleitende antidepressive Behandlungen**

Auch im Bereich begleitender antidepressiver Behandlungen waren in fast jeder Duloxetinstudie einige Entitäten ausgeschlossen (z. B. verschiedene Formen von Psychotherapie). Dies erschwerte auch hier die Operationalisierung von Subgruppen.

Es lagen in den eingeschlossenen Studien keine speziellen Subgruppenanalysen zu begleitenden antidepressiven Behandlungen vor. Auch Studien mit einem expliziten Einschluss von Patienten, die eine bestimmte Zusatzbehandlung erhielten, waren nicht vorhanden. In den eingeschlossenen Studien für Duloxetin waren somit keine Studien vorhanden, die eine Bewertung dieser Subgruppe ermöglicht hätten.

### **5.2.3.9 Spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik**

Zur Bewertung von Subgruppen mit relevanter Einzelsymptomatik wurde, ebenfalls aufgrund divergierender Ausschlusskriterien etc., ein konkreter Einschluss von Patienten mit einem definierten Einzelsymptom vorausgesetzt (z. B. anhand bestimmter Skalenwerte zu Einzelsymptomen). Hiernach ergaben sich 2 relevante placebokontrollierte Studien, welche beide explizit Patienten mit Schmerzsymptomen anhand von BPI-Scores bei Studienbeginn einschlossen [73,74].

Die Ergebnisse dieser beiden Studien wurden zunächst mittels eines Interaktionstests (Meta-Regression) untersucht. Hierbei wurden die Remissionsergebnisse der 2 Studien (Duloxetin gegenüber Placebo) mit dem Pool der anderen placebokontrollierten Studien, ohne expliziten Einschluss von Schmerzpatienten, verglichen. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse (zum Signifikanzniveau 0,2), die auf eine Interaktion zwischen dem Vorhandensein des Symptoms Schmerz und dem Behandlungseffekt hätten hinweisen können ( $p = 0,73$ ). Aufgrund dieses Resultats wurden keine weiteren Meta-Analysen (z. B. meta-analytische Gegenüberstellung der 2 Studien und der restlichen placebokontrollierten Studien) durchgeführt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gilt damit für die in den Studien behandelten Patienten mit und ohne explizite Schmerzsymptomatik gleichermaßen.

#### **5.2.4 Sensitivitätsanalysen**

Für Duloxetin wurden 2 Sensitivitätsanalysen durchgeführt: Es handelte sich hierbei jeweils um die Berechnung der Risikodifferenz zur Darstellung von Studien ohne Ereignisse, die nicht in der im Bericht dargestellten Odds Ratio berücksichtigt werden konnten. Die 2 Analysen betrafen den Zielparameter „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ im Vergleich von Duloxetin und Placebo bzw. SSRI. Die Analysen sind dem Anhang zu entnehmen und bestätigen das Ergebnis der im Bericht dargestellten Odds-Ratio-Analyse (Abbildung 189 und Abbildung 190).

Weitere Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt. Insbesondere erfolgte keine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich Studienqualität. Zwar wurde eine Studie als grob mangelhaft bewertet, dies basierte jedoch auf einer irreführenden Darstellung in der zugehörigen Publikation. Im vorliegenden Bericht wurden die Publikationsdaten durch Daten des Studienberichts ergänzt, weshalb die Publikationsqualität hier keinen Einfluss auf die extrahierten Ergebnisse hatte und die Ergebnisse der Nutzenbewertung damit keiner Sensitivitätsanalyse bedurften.

### **5.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse – Duloxetin**

Eine zusammenfassende Übersicht über die verfügbaren Daten der für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Zielgrößen ist in Tabelle 48 dargestellt. Tabelle 49 liefert einen Gesamtüberblick zur Beleglage für alle Zielgrößen.

#### **Ergebnis der Recherche**

Mittels ausführlicher Recherche in bibliografischen Datenbanken, der Suche in Literaturverzeichnissen relevanter Übersichtsartikel und HTA-Berichten, einer Recherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Zulassungsdokumenten sowie Anfragen an die Hersteller wurden insgesamt 16 relevante Studien identifiziert, zu denen hinreichend transparente Informationen vorlagen und die deshalb in die Nutzenbewertung eingingen.

#### **Design und Qualität der relevanten Studien**

Die Designs von 15 der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien untersuchten die Wirkung in der Akutphase der Depression. Eine Langzeitstudie erfasste die Therapie zur Rückfallprävention. Alle Studien waren randomisiert, doppelblind und aktiv- und / oder placebokontrolliert.

In der Summe war die Studien- bzw. Publikationsqualität der Mehrzahl der Studien gut. Einige Akutstudien hatten leichte Mängel, zumeist aufgrund unzureichender Beschreibung der Randomisierung und der Verdeckung der Zuweisung zu den Behandlungsgruppen sowie der Verblindungsmethodik. Für eine Studie [75] wurde die Studien- und Publikationsqualität als „grob mangelhaft“ eingestuft, da die Publikation im Vergleich zum Studienbericht relevante Differenzen zugunsten von Duloxetin für die Ergebnisse zum primären Endpunkt aufwies.

#### **Ergebnisse zu Therapiezielen Duloxetin**

Die Zusammenfassung konzentriert sich auf den Vergleich von Duloxetin mit Placebo sowie mit der Wirkstoffklasse SSRI. An dieser Stelle wird auf die Darstellung von Ergebnissen zu Einzelsubstanzvergleichen verzichtet, die nicht mit einer Über- oder Unterlegenheit einer Substanz einhergingen. Diese Resultate zu einzelnen Komparatoren können Tabelle 49 entnommen werden. Die Interpretation stetiger Zielgrößen (Ergebnisse von Skalen) beinhaltet neben der Bewertung der statistischen Signifikanz zusätzlich eine Beurteilung der Relevanz von Gruppenunterschieden (siehe 4.4).

#### **Remission**

Für die Zielgröße Remission zeigte sich in den Meta-Analysen ein statistisch signifikanter Vorteil von Duloxetin gegenüber Placebo (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,91 [1,56; 2,34]). Im Vergleich von Duloxetin zu SSRI wurde kein statistisch signifikanter Unterschied

in den Remissionsraten beobachtet (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,11 [0,91; 1,34]). Somit ergab sich in der ambulanten Akuttherapie der Depression ein Beleg für einen Nutzen gegenüber Placebo, jedoch kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der Klasse der SSRI.

## **Änderung der depressiven Symptomatik**

### **Ansprechen (Response)**

Die Meta-Analysen zur Zielgröße Ansprechen zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil von Duloxetin gegenüber Placebo (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,99 [1,65; 2,39]). Ein Vergleich von Duloxetin und SSRI ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,98 [0,81; 1,20]). Zusammenfassend ergab sich somit in der ambulanten Akuttherapie der Depression ein Beleg für einen Nutzen gegenüber Placebo, jedoch kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber SSRI.

### **Depressionsskalen (mittlere Veränderung des Gesamtscores)**

Zusammenfassend zeigte sich für die Gesamtscores der Depressionsskalen in der ambulanten Akuttherapie der Depression ein statistisch signifikanter und relevanter Vorteil für Duloxetin gegenüber Placebo (Hedges'  $g$  [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,35 [-0,45; -0,24]). Die zugehörige Meta-Analyse wies allerdings eine hohe Heterogenität auf. Somit lag ein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo vor. In der „Langzeit“-Akuttherapie konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden (Behandlungsunterschied für eine Studie, Duloxetin vs. Placebo [95 %-KI]: -2,49 [-4,55; -0,43]). Der Nutzen blieb daher unklar und wurde nicht belegt.

Im Vergleich von Duloxetin und der Klasse der SSRI ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,05 [-0,67; 0,58]). Somit fand sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin.

## **Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen**

### **Angst**

Daten zum Einfluss auf eine Angstsymptomatik (gemessen anhand der HAMA) wurden in 10 Studien erhoben und berichtet.

Die Meta-Analyse der HAMA ergab in der ambulanten Akuttherapie der Depression im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -1,51 [-2,15; -0,87]). Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb unklar und somit gab es keinen Beleg für einen Nutzen. Der Vergleich von Duloxetin und SSRI zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,05 [-0,52; 0,42]) und somit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin.

## **Schmerz**

Daten zum Einfluss auf eine Schmerzsymptomatik (gemessen anhand der VAS) wurden in 10 Studien erhoben und berichtet, wobei aufgrund des nicht vorliegenden antidepressiven Nutzens in einer Studie nur die Ergebnisse von 9 Studien betrachtet wurden.

Die Meta-Analyse der VAS im Vergleich von Duloxetin und Placebo in der ambulanten Akuttherapie der Depression ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -4,56 [-6,79; -2,33]). Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar und wurde nicht belegt. Das Ergebnis der einzigen Rückfallpräventionsstudie lieferte unzureichende Daten zum Vergleich von Duloxetin und Placebo, welche keine weitere Interpretation zuließen.

## **Kognition**

Daten zur Kognition wurden lediglich in einer Studie in Form des MMSE erhoben und berichtet. Es zeigte sich eine minimale Zunahme und somit Verbesserung der Scores für Duloxetin und Placebo bei nicht statistisch signifikantem Unterschied der Behandlungen (Behandlungsunterschied für eine Studie, Duloxetin vs. Placebo [95 %-KI]: 0,04 [-0,48; 0,57]). Daher ergibt sich für die ambulante Akuttherapie der Depression bei älteren Menschen kein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo im Sinne einer positiven Beeinflussung der Kognition.

## **Somatische Symptome**

Daten zum Einfluss auf somatische Symptome (gemessen anhand SSI und / oder SQ-SS) wurden in 9 Studien erhoben und berichtet, wobei aufgrund des nicht vorliegenden antidepressiven Nutzens in einer Studie nur die Ergebnisse von 8 Studien betrachtet wurden.

Die Meta-Analyse des SSI im Vergleich von Duloxetin und Placebo ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,09 [-0,14; -0,04]). Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb unklar, insofern ergab sich kein Beleg für einen Nutzen.

Die Ergebnisse einer Studie zur Rückfallprävention zum SQ-SS lieferten keinen statistisch signifikanten Unterschied von Duloxetin gegenüber Placebo (Behandlungsunterschied für eine Studie, Duloxetin vs. Placebo [95 %-KI]: n. g. [-1,1; 0,26]).

Zusammenfassend blieb der Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo für die Analyse der Daten zum Einfluss auf somatische Symptome in der ambulanten Akuttherapie der Depression unklar. Es ergab sich kein Beleg für einen Nutzen. Eine placebokontrollierte Studie zur Langzeittherapie / Rückfallprävention erbrachte keinen Beleg für einen Nutzen.



## **Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik**

Es konnte lediglich eine Studie mit Duloxetin identifiziert werden, in der über mindestens 6 Monate doppelblind und nach Randomisierung Rückfallraten evaluiert wurden und somit auch die etwaige Verschlechterung der Symptomatik quantifiziert wurde.

Mit Rückfallraten von 23 / 132 Teilnehmern (17,4 %) für Duloxetin 60 mg und 39 / 137 (28,5 %;  $p = 0,042$ ) für Placebo war Duloxetin dem Placebo in der Verhinderung von Rückfällen in dieser Auswertung statistisch signifikant überlegen. Auch die mittlere Veränderung des Gesamtscores des HAMD-17 erbrachte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Duloxetin gegenüber Placebo (Behandlungsunterschied für eine Studie, Duloxetin vs. Placebo [95 %-KI]: n. g. [-5,86; -2,88]). Eine Relevanz des beobachteten Effekts war gegeben.

Insgesamt zeigte sich anhand der Ergebnisse der einzigen eingeschlossenen Langzeitstudie zur Rückfallprävention ein Hinweis auf einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo.

## **Mortalität**

Hinsichtlich der Zielgröße Mortalität ergab sich kein Beleg für einen Schaden oder größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo oder gegenüber der Wirkstoffklasse SSRI. Dieses Ergebnis ist unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten (keine primär auf Mortalität ausgerichteten Studien und sehr geringe Ereignisraten) zu interpretieren, weshalb an dieser Stelle auch keine Zahlenangaben zu Einzelergebnissen gemacht werden. Der Einfluss von Duloxetin auf die Mortalität kann auf Basis der identifizierten Studien nicht abschließend geklärt werden.

## **Suizidalität**

Auch die Daten zur Zielgröße Suizidalität sind unter Berücksichtigung der limitierten Aussagekraft der Studien zu evaluieren, weshalb auch hier keine Zahlenangaben zu Einzelergebnissen gemacht werden. Es zeigte sich kein Beleg für einen Schaden oder größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo oder gegenüber der Wirkstoffklasse SSRI. Der Einfluss von Duloxetin auf die Suizidalität kann auf Basis der identifizierten Studien nicht abschließend geklärt werden.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Daten zum Einfluss auf gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand SF-36, QLDS und Q-LES-Q) wurden in 11 Studien erhoben und berichtet.

Die Meta-Analysen des SF-36 zeigten für den Summenscore psychische Gesundheit ein im Vergleich von Duloxetin und Placebo statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 3,48 [1,30; 5,67]). Die Relevanz des

vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Somit blieb der Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo in der ambulanten Akuttherapie der Depression unklar und es gab keinen Beleg für einen Nutzen. Für den Summenschore körperliche Gesundheit wurde im Vergleich von Duloxetin und Placebo aufgrund hoher Heterogenität kein Gesamtschätzer ermittelt. Die Ergebnisse der Einzelstudien waren hierbei konträr (Behandlungsunterschiede der Einzelstudien [95 %-KI]: von -2,64 [-5,61; 0,33] bis 1,91 [0,17; 3,65]). Damit zeigte sich für den Summenschore körperliche Gesundheit in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin.

Die Meta-Analysen der QLDS zeigten im Vergleich von Duloxetin und Placebo in der Kurzzeittherapie ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -3,08 [-4,40; -1,76]). Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war auszugehen. Die einzige Rückfallpräventionsstudie zeigte im Vergleich von Duloxetin und Placebo ein anderes Endergebnis. Hier resultierte zwar auch ein statistisch signifikanter Vorteil für Duloxetin (Behandlungsunterschied für eine Studie, Duloxetin vs. Placebo [95 %-KI]: -3,46 [-5,54; -1,37]), die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Somit ergab sich für die QLDS in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin. Dieses Ergebnis wurde in der einzigen Studie zur Langzeittherapie (Rückfallprävention) nicht gezeigt, hier blieb der Nutzen unklar und wurde nicht belegt.

Für den Q-LES-Q war der Nutzen im Vergleich von Duloxetin gegenüber Placebo aufgrund fehlender Werte unklar, daher ergab sich kein Beleg für einen Nutzen, es wurde lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied berichtet, dessen Relevanz nicht eingeschätzt werden konnte.

Zusammenfassend zeigte sich für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität in der ambulanten Akuttherapie der Depression ein Beleg für einen Nutzen, der jedoch lediglich für die QLDS beobachtet wurde. Somit ergab sich dieser Nutzen anhand einer krankheitsspezifischen Skala. Die generischen Lebensqualitätsskalen SF-36 und Q-LES-Q erbrachten keinen Beleg für einen Nutzen bzw. blieb der Nutzen von Duloxetin unklar (siehe auch Abschnitt 6, Diskussion). In der Rückfallprävention der Depression ergab sich ein Effekt, dessen Relevanz wegen fehlender Daten nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte, auch hier blieb der Nutzen unklar und wurde nicht belegt.

### **Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit**

Daten zum Einfluss auf das soziale Funktionsniveau (gemessen anhand EWPS und / oder SDS) wurden in 5 Studien erhoben und berichtet.

Für die EWPS ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo, jedoch ohne Angabe von Werten. Es zeigte sich somit kein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin

gegenüber Placebo in der „Kurzzeit“- und „Langzeit“-Akuttherapie.

Die Daten zur SDS in der ambulanten Akuttherapie der Depression ergaben aus dem Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikantes und relevantes Resultat und damit einen Beleg für einen Nutzen von Duloxetin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -3,26 [-4,49; -2,02]). Dieses Ergebnis zeigte sich auch anhand einer Studie zur Rückfallprävention (Behandlungsunterschied für eine Studie, Duloxetin vs. Placebo [95 %-KI]: -4,12 [-6,06; -2,18]; Hinweis auf einen Nutzen). Für die „Langzeit“-Akuttherapie ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo. Somit gab es hier keinen Beleg für einen Nutzen.

Zusammenfassend ergab sich hinsichtlich des Einflusses auf das soziale Funktionsniveau ein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo in der ambulanten Akuttherapie der Depression („Kurzzeit“-Akutstudien). Dieser Nutzen zeigte sich auch in der einzigen Langzeitstudie zur Rückfallprävention. Es ist zu beachten, dass der Beleg für einen Nutzen anhand der Daten zur SDS zustande kam, einer Skala, die zur Bewertung des allgemeinen sozialen Funktionsniveaus dient. Die Daten zur EWPS, einer Skala zur Bewertung subjektiver Arbeitsproduktivität speziell bei psychiatrischen Patienten, lieferten keinen Beleg für einen Nutzen. Dieses Resultat basierte jedoch nur auf einer Studie, die auch keine Werte angab. Die gleiche Studie (Nierenberg 2007) lieferte ähnlich limitierte und nicht für einen Nutzen sprechende Daten zur SDS, welche nicht in die Meta-Analyse integriert werden konnten. Der Gesamtpool der anderen placebokontrollierten Studien zu dieser Skala erbrachte in der Meta-Analyse dann ein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe auch Abschnitt 6, Diskussion).

Für die „Langzeit“-Akuttherapie ergab sich anhand beider Skalen kein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo.

## **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

### **Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse**

Im Bereich unerwünschter Arzneimittelwirkungen wurden zunächst die 3 Zielgrößen Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse untersucht.

Für die Resultate der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und der Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse ergab sich ein vergleichbares Muster. Für beide Zielparameter zeigte sich in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Schaden durch Duloxetin (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: 1,91 [1,50; 2,43] und 2,22 [1,55; 3,19]). Nicht in diese Meta-Analysen einfließende Studienresultate betrafen die Gesamtraten und Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse der „Langzeit“-Akutstudie Pigott 2007. Hier zeigte sich anhand statistisch nicht signifikanter Unterschiede kein Beleg für einen Schaden durch Duloxetin gegenüber Placebo (88 vs. 83 %,

$p = 0,107$  und 13 vs. 10 %,  $p = 0,444$ ). Die Langzeitstudie zur Rückfallprävention Perahia 2006a ging ebenfalls nicht in die Meta-Analyse ein. Ihre Ergebnisse lieferten keinen Beleg für einen Schaden für die beiden Parameter Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Vergleich von Duloxetin und Placebo (60 vs. 69 %,  $p = 0,128$  und 4 vs. 4 %,  $p = 0,997$ ).

Der Vergleich von Duloxetin und SSRI zeigte einen Beleg für einen größeren Schaden von Duloxetin in der ambulanten Akuttherapie der Depression, für die beiden Zielgrößen Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: 1,23 [1,01; 1,50] und 1,53 [1,10; 2,13]).

Für die Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ergab der Vergleich von Duloxetin und Placebo in der ambulanten Akuttherapie der Depression keinen Beleg für einen Schaden von Duloxetin (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,96 [0,39; 2,34]). Auch für die nicht in der Meta-Analyse enthaltene „Langzeit“-Akutstudie Pigott 2007 ergab sich kein Beleg für einen Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo (3 vs. 2 %,  $p = 0,486$ ). Dieses Ergebnis zeigte sich auch bei der einzigen Rückfallpräventionsstudie Perahia 2006a (4 vs. 1 %,  $p = 0,246$ ).

Weiterhin ergaben die Meta-Analysen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zum Vergleich von Duloxetin und SSRI in der Akuttherapie keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Duloxetin (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,65 [0,60; 4,54]).

### **Sexuelle Dysfunktion**

Daten zur sexuellen Dysfunktion (gemessen anhand ASEX und / oder CSFQ) wurden in 7 Studien erhoben und berichtet.

Der Vergleich von Duloxetin und Placebo in der ambulanten „Kurzzeit“-Akuttherapie zeigte für die **sexuelle Dysfunktion**, gemessen mit dem **ASEX** einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,81 [0,12; 1,50]). Die Relevanz des Effekts war unsicher, ein Schaden durch Duloxetin ist damit unklar und nicht belegt. Der Vergleich von Duloxetin mit SSRI zeigte keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Duloxetin anhand eines nicht statistisch signifikanten Unterschieds (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,41 [-1,09; 0,27]).

Anhand der Daten der einzigen Studie mit CSFQ-Erhebung blieb der Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo ebenfalls unklar für die ambulante „Kurzzeit“-Akuttherapie bei Frauen. Daher ergab sich kein Beleg für einen Schaden. Hier wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis berichtet ( $p < 0,05$ , mittlere Änderung im Vergleich zum Studienanfang [SD]: Duloxetin 1,12 [0,60], Placebo 3,42 [0,85]), dessen Relevanz nicht eingeschätzt werden konnte. In der männlichen Population sowie in der „Langzeit“-Akutphase der Studie für

Männer und Frauen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede berichtet und kein Beleg für einen Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo erbracht.

Zusammenfassend zeigte sich für die Zielgröße sexuelle Dysfunktion in der Akuttherapie der Depression ein Effekt, dessen Relevanz nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte. Der Schaden von Duloxetin blieb daher unklar und wurde nicht belegt. Ein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden durch Duloxetin als durch die SSRI lag ebenfalls nicht vor.

### **Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck**

Anhand der Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck ergab sich kein Beleg für einen Schaden oder größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo oder gegenüber der Wirkstoffklasse SSRI. Dieses Ergebnis ist unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten (keine primär auf Bluthochdruck ausgerichteten Studien und geringe Ereignisraten) zu interpretieren, weshalb an dieser Stelle auch keine Zahlenangaben zu Einzelergebnissen gemacht werden.

### **Komplikationen von Begleiterkrankungen (z. B. vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit)**

In den eingeschlossenen Studien für Duloxetin waren keine adäquaten Informationen vorhanden, die eine Bewertung des Zielparameters Komplikationen von Begleiterkrankungen ermöglicht hätten.

### **Subgruppenanalysen**

#### *Geschlecht*

In einem Interaktionstest anhand der vorhandenen Daten zum Depressionsskalen-Gesamtscore getrennt nach Geschlecht ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse (zum Signifikanzniveau 0,2) für den Vergleich von Duloxetin und Placebo ( $p = 0,27$ ) sowie Duloxetin und SSRI ( $p = 0,25$ ). Da keine Interaktion bestand wurden auch keine Meta-Analysen getrennt nach Geschlecht durchgeführt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gilt damit für Männer und Frauen.

#### *Schweregrad*

Ein Interaktionstest anhand der bei Studienbeginn vorliegenden Depressionsskalen-Gesamtscores erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis (zum Signifikanzniveau 0,2) für Remission und Ansprechen im Vergleich von Duloxetin und SSRI ( $p = 0,07$  und  $0,13$ ). Aufgrund dieser Interaktion wurden weitere Meta-Analysen durchgeführt. Hierbei ergaben sich sowohl für den Subpool der Studien mit prozentualer Erkrankungsschwere  $\leq 37\%$  des Maximalscores als auch für den Subpool der schwerer erkrankten Studienpopulation mit  $> 37\%$  keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Duloxetin und SSRI. Dieses

Ergebnis galt für Remission und Ansprechen gleichermaßen (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen  $\leq 37\%$ ,  $> 37\%$ ; Remission: 1,32 [1,00; 1,75], 0,96 [0,76; 1,20]; Ansprechen: 1,15 [0,91; 1,47], 0,85 [0,67; 1,08]).

Zusammenfassend zeigte sich in der ambulanten Akuttherapie der Depression, sowohl für höhere als auch niedrigere Erkrankungsschweregrade bei Studienbeginn, kein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin gegenüber SSRI. Limitationen dieses Resultats ergeben sich aus dem im eingeschlossenen Studienpool allgemein ausgeglichenen Niveau der Erkrankungsschwere bei Studienbeginn (im Mittel durchweg mittelschwere Depression). Kein Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen Schweregrad der Erkrankung und Behandlungseffekt ergab sich für den Vergleich von Duloxetin und Placebo. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gegenüber Placebo gilt damit für die untersuchten Erkrankungsschweregrade gleichermaßen.

#### *Alter*

Ein Interaktionstest zwischen Studien mit jüngeren und Studien mit älteren Patienten für den Vergleich von Duloxetin und Placebo (Parameter: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse) ergab kein statistisch signifikantes Resultat (zum Signifikanzniveau 0,2). Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gilt damit für die in den Studien behandelten jüngeren Patienten ebenso wie für die älteren Patienten.

#### *Spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik*

Ein Interaktionstest anhand der vorhandenen Daten zu 2 Studien mit Schmerzpatienten gegenüber dem Rest der placebokontrollierten Studien zeigte keinen statistisch signifikanten Wert (zum Signifikanzniveau 0,2) ( $p = 0,73$ ). Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gilt damit für die in den Studien behandelten Patienten mit und ohne explizite Schmerzsymptomatik gleichermaßen.

Tabelle 48: Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Duloxetin)

	Depression	Angst	Schmerz	Energie	Kognition	Schlaf	Somati- sierung	Lebens- qualität	Soziales Funktionsniveau	UEs	Sexuelle Dysfunktion
<b>Akutstudien</b>											
<b>lediglich placebokontrolliert</b>											
Brannan 2005	•	-	•	-	-	-	•	-	-	•	-
Brecht 2007	•	-	•	-	-	-	-	-	-	•	-
Detke 2002a	•	-	•	-	-	-	•	•	-	•	-
Detke 2002b	•	-	•	-	-	-	•	•	-	•	-
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>											
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>											
<b>Escitalopram</b>											
Nierenberg 2007 HMCR-Akutphase	•	•	-	-	-	-	-	•	•	•	•
Pigott 2007 HMCR (Akut-) und Extensionsphase	•	•	-	-	-	-	-	(•)	•	•	•
Clayton 2007 HMCR Akut- und Extensionsphase (sexuelle Dysfunktion)	(•)	(•)	-	-	-	-	-	(•)	(•)	•	•
<b>Fluoxetin</b>											
Goldstein 2002	•	•	-	-	-	-	-	•	-	•	•
HMAQ-B	•	•	-	-	-	-	-	•	-	•	•

(Fortsetzung)

Tabelle 48 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Duloxetin)

	Depression	Angst	Schmerz	Energie	Kognition	Schlaf	Somati- sierung	Lebens- qualität	Soziales Funktionsniveau	UEs	Sexuelle Dysfunktion
<b>Paroxetin</b>											
Detke 2004	●	●	●	-	-	-	■	-	●	●	●
Goldstein 2004	●	●	●	-	-	-	●	●	-	●	●
HMAT-A	●	●	●	-	-	-	●	●	-	●	●
Perahia 2006b	●	●	●	-	-	-	■	-	■	●	●
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>											
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>											
<b>Escitalopram</b>											
Khan 2007	●	●	-	-	-	-	-	●	-	●	-
Wade 2007	●	●	-	-	-	-	-	●	●	●	-
<b>Paroxetin</b>											
Lee 2007 F1J-AA-HMCV	●	●	●	-	-	-	●	-	-	●	-
<b>spezielle Fragestellungen</b>											
<b>ältere Patienten</b>											
Raskin 2007 HMBV	●	-	●	-	●	-	-	●	-	●	-
Wise 2007 HMBV	●	-	●	-	(●)	-	-	●	-	●	-
<b>Langzeitstudie (Rückfallprävention)</b>											
Perahia 2006a	●	-	●	-	-	-	●	●	●	●	-
<p>■: Daten stammen hauptsächlich aus den Studienberichten der Hersteller.  (●): Daten erhoben aber nicht berichtet  ●: Daten berichtet  UE: Unerwünschtes Ereignis</p>											



Tabelle 49: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen (Duloxetin)

Zielgröße \ Therapieschema	Duloxetin vs. Placebo			Duloxetin vs. SSRI	Duloxetin vs. Paroxetin	Duloxetin vs. Fluoxetin	Duloxetin vs. Escitalopram	
	Kurzzeit-Akutstudien	Langzeit-Akutstudien	Langzeitstudie / Rückfallprävention	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akutstudien	Langzeit-Akutstudien
Remission	D+		n. r.	↔	↔	↔	↔	↔
Ansprechen	D+		n. r.	↔	↔	↔	↔	↔
Depressionsskalen-Gesamtscore	D+	↔	Siehe Verschlechterung der Symptomatik unten	↔	↔	↔	↔	↔
HAMA	↔	*		↔	↔	↔	↔	↔
HADS	*						*	
Angst gesamt	↔			↔	↔	↔	↔	↔

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen (Duloxetin)

Zielgröße	Therapieschema	Duloxetin vs. Placebo			Duloxetin vs. SSRI	Duloxetin vs. Paroxetin	Duloxetin vs. Fluoxetin	Duloxetin vs. Escitalopram	
		Kurzzeit- Akutstudien	Langzeit- Akutstudien	Langzeitstudie / Rückfallprävention	Kurzzeit- Akutstudien	Kurzzeit- Akutstudien	Kurzzeit- Akutstudien	Kurzzeit- Akutstudien	Langzeit- Akutstudien
VAS		↔		?		↔			
BPI		*							
Schmerz gesamt		↔		?		↔			
Kognition gesamt (MMSE)		↔ <sup>a</sup>							
SSI-28		↔				↔			
SQ-SS		*		↔					
Somatische Symptome gesamt		↔		↔		↔			
Rückfall		n. r.	n. r.	(D+)	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
Verschlechterung der Symptomatik		n. r.	n. r.	(D+)	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
Gesamt		n. r.	n. r.	(D+)	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen (Duloxetin)

Zielgröße \ Therapieschema	Duloxetin vs. Placebo			Duloxetin vs. SSRI	Duloxetin vs. Paroxetin	Duloxetin vs. Fluoxetin	Duloxetin vs. Escitalopram	
	Kurzzeit- Akutstudien	Langzeit- Akutstudien	Langzeitstudie / Rückfallprävention	Kurzzeit- Akutstudien	Kurzzeit- Akutstudien	Kurzzeit- Akutstudien	Kurzzeit- Akutstudien	Langzeit- Akutstudien
<b>Mortalität</b>	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)
<b>Suizidalität / Suizide / versuchte Suizide</b>	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)
SF-36 Summenscore Psychische / körperliche Gesundheit	↔ / ↔					↔ / ↔		gesamt: (↔)
QLDS	D+		↔		↔			
Q-LES-Q	↔						↔	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gesamt</b>	D+ <sup>b</sup> / ↔ <sup>c</sup>		↔		↔	↔	↔	
EWPS	↔	↔					↔	↔
SDS	D+	↔	(D+)		↔		↔	↔
<b>Soziales Funktionsniveau gesamt</b>	D+ <sup>d</sup> / ↔ <sup>e</sup>	↔	(D+)		↔		↔	↔

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen (Duloxetin)

Zielgröße \ Therapieschema		Duloxetin vs. Placebo			Duloxetin vs. SSRI	Duloxetin vs. Paroxetin	Duloxetin vs. Fluoxetin	Duloxetin vs. Escitalopram	
		Kurzzeit-Akutstudien	Langzeit-Akutstudien	Langzeitstudie / Rückfallprävention	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akutstudien	Langzeit-Akutstudien
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Unerwünschte Ereignisse	D-	↔	↔	D-	↔	↔	↔	↔
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	D-	↔	↔	D-	↔	↔	↔	↔
	Sexuelle Dysfunktion	↔	↔		↔	↔	↔	↔	↔
	Bluthochdruck	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen (Duloxetin)

a: Ergebnis einer Einzelstudie mit älteren Patienten

b: Krankheitsspezifische Skala zur Erfassung von Lebensqualität

c: Generische Skalen zur Erfassung von Lebensqualität

d: Skala zur Erfassung des allgemeinen sozialen Funktionsniveaus

e: Skala zur Erfassung subjektiver Arbeitsproduktivität bei psychiatrischen Patienten

?: Ergebnisse unklar aufgrund unzureichender Datenlage

n. r.: nicht relevant für diese Studie

↔: kein Beleg für Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen

(↔): kein Beleg für Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage

\*: Vorhandene Daten wurden nicht betrachtet, da kein Nutznachweis im Subpool vorhanden war.

Leere Zellen: keine Daten vorhanden

D+ / D-: Beleg für eine Überlegenheit bzw. Unterlegenheit von Duloxetin

(D+) / (D-): Hinweis auf eine Überlegenheit bzw. Unterlegenheit von Duloxetin

BPI: Brief Pain Inventory, EWPS: Endicott Work Productivity Scale, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, HAMA: Hamilton Anxiety Scale, MMSE: Mini Mental State Examination, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, SDS: Sheehan Disability Scale, SF-36: Short-Form-36, SQ-SS: Symptom Questionnaire Somatic Subscale, SSI: Somatic Symptom Inventory, VAS: Visuelle Analog Skala, vs.: versus

## **5.3 Venlafaxin**

### **5.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien – Venlafaxin**

Die im Folgenden genannten Studien und ihre detaillierte Beschreibung beziehen sich ausschließlich auf die für diese Nutzenbewertung relevanten Studienphasen und Studienarme. Wie schon unter 5.1.7 erwähnt sind etwaige nicht relevante Studienphasen und -arme zum Zweck der einmaligen kompletten Übersicht in Tabelle 50 mitaufgeführt. In den weiteren Tabellen und Ausführungen werden die nicht relevanten Studienphasen oder -arme jedoch nicht mehr berücksichtigt (für weitere Details zum Ausschluss siehe 5.1.7).

#### **5.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

In Tabelle 50 bis Tabelle 52 sind Angaben zum Design der 62 eingeschlossenen Venlafaxinstudien sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv aufgeführt. Die Studie 0600B-100469-GMA-CSR-64337 wurde aufgrund ihrer verschiedenen Phasen in 4 Publikationen dargestellt. Die verschiedenen Studienphasen werden in den Tabellen getrennt entsprechend der Fragestellung der einzelnen Phasen dargestellt. Die Studie bestand aus 4 Studienphasen, von denen aber nur 3 in diese Nutzenbewertung einfließen konnten (weitere Details hierzu siehe 5.1.7): die initiale Akuttherapiephase (Venlafaxin vs. Fluoxetin) und die 2 hintereinander stattfindenden, jeweils 12 Monate dauernden „Genesungsphasen“ („maintenance phase“ A und B, Venlafaxin vs. Placebo). Hierbei wurden die Daten zur Akutphase Keller 2007a entnommen, die Daten zur Genesungsphase A bzw. B entstammen den Publikationen Kocsis 2007 bzw. Keller 2007b. Alle Studienphasen wurden bei Bedarf durch Daten aus der Methodikpublikation Kornstein 2006 ergänzt.

#### **Studiendesign**

In 51 der in die Nutzenbewertung eingegangenen Studienphasen wurde die Wirkung von Venlafaxin in der Akuttherapie untersucht. Zusätzliche 7 Studien befassten sich mit der Akuttherapie in der Gruppe der älteren Patienten und weitere 2 Studien beinhalteten die Behandlung ausschließlich bei medikamentös therapieresistenten Patienten.

Drei Langzeitstudien konnten in diese Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Eine dieser Studien ging zusätzlich mit ihrer Akutphase in o. g. Studienpool ein. Bei den Langzeitstudien handelte es sich um eine Studie zur Rückfallprävention und 2 Studien zur Rezidivprophylaxe. Eine der beiden Studien zur Rezidivprophylaxe trug mit 2 Studienphasen zum Datenpool bei.

Der primäre Endpunkt war in den meisten Studien die mittlere Änderung des Gesamtscores einer Depressionsskala (HAMD, MADRS, aber auch zusätzlich CGI). Ansprech- und Remissionsraten wurden häufig als sekundäre, gelegentlich auch als primäre Zielparameter definiert. Abweichende / zusätzliche Definitionen von primären Endpunkten ergaben sich in 14 Studien. Hierbei wurde jeweils einmal primär der Effekt auf den Blutdruck anhand

verschiedener Operationalisierungen [81] bzw. nachhaltiges Ansprechen auf einer Depressionsskala [82] sowie 2-mal die Zeit bis zum (nachhaltigen) Ansprechen [83,84] untersucht. Zwei Studien benannten die Lebensqualität [85,86], eine Studie den Einfluss auf Schlaf [48] und 3 Studien zusätzlich die Angstsymptomatik als primäre Zielparameter [87-89]. In einer Studie wurde primär der Anteil remittierter Patienten mit sexueller Dysfunktion am Studienende untersucht [49]. Die primären Zielparameter der Langzeitstudien beinhalteten die Rückfallrate [90] und die Zeit bis zum Rezidiv [91,92] bzw. das Auftreten eines Rezidivs [93].

Alle Studien waren randomisiert, doppelblind und aktiv- und / oder placebokontrolliert.

### **Behandlungsschemata**

#### ▪ Akuttherapie

Von den 51 Studien der Akutphase waren 10 lediglich placebokontrolliert, 11 hatten zusätzlich zur Placebogruppe noch eine Kontrollgruppe mit einem anderen Antidepressivum gemäß den Einschlusskriterien des Berichts, und 30 Studien waren lediglich aktivkontrolliert. Die Medikation der aktiven Kontrollgruppen war in den meisten Fällen Fluoxetin (15 Studien), gefolgt von Paroxetin und Sertralin (jeweils 4 Studien), Amitriptylin (3 Studien) und Agomelatin, Escitalopram, Imipramin, Clomipramin und Bupropion (jeweils 2 Studien). Vergleichssubstanzen, die nur in einer Studie vorkamen, waren Fluvoxamin, Mirtazapin, Maprotilin, Moclobemid und Trazodon.

In den meisten Studien erfolgte eine flexible Dosierung von Venlafaxin mit 75 mg als Mindestdosis und 150 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg oder 375 mg als Höchstdosis. Einzelne Studien verwendeten eine Mindestdosis von 25 mg Venlafaxin [87] oder 50 mg Venlafaxin [94,95] bei flexibler Dosierung. Einige Studien verwendeten fixe Dosierungen, zumeist mit Venlafaxindosierungen von 75, 150 oder 225 mg.

Einundzwanzig der 51 Akutstudien untersuchten explizit die Wirkung der retardierten Form von Venlafaxin (*extended release*: ER, XR), bei der die Freisetzung des Wirkstoffs verzögert erfolgt. Bei den restlichen 30 Studien wurde die verwendete Darreichungsform nicht konsistent spezifiziert, es kann jedoch von der Verwendung der IR(immediate release)-Formulierung ausgegangen werden.

#### ▪ Studien zur therapieresistenten Depression

Zwei Studien untersuchten den Effekt von Venlafaxin bei Patienten mit medikamentös therapieresistenter Depression [96,97]. Bei Corya 2006 wurden die zuvor therapieresistenten und mit Venlafaxin anbehandelten Patienten in 8 Gruppen randomisiert, von denen jedoch nur 2 berichtsrelevante Vergleichsgruppen darstellten. In einer Gruppe wurde die Behandlung mit Venlafaxin aufrechterhalten, in der zweiten Gruppe wurde nach Absetzen der

Venlafaxinmedikation mit Fluoxetin weiterbehandelt. Die Studie 0600B-671-UK verglich eine flexible Dosierung von Venlafaxin ER mit Citalopram.

- Akuttherapie mit ausschließlich älteren Patienten

Von den 7 Studien mit ausschließlich älteren Patienten waren 5 lediglich aktivkontrolliert und jeweils eine placebokontrolliert bzw. aktiv- und placebokontrolliert. Die Vergleichssubstanzen umfassten Dosulepin (2 Studien, synonyme Substanzname: Dothiepin), Citalopram, Nortriptylin, Trazodon + Clomipramin und Fluoxetin (jeweils eine Studie).

Hierbei verwendeten 2 Studien die retardierte Darreichungsform von Venlafaxin. Bis auf eine Studie mit fixer Venlafaxindosierung von 75 mg erlaubten alle Studien eine flexible Dosierung.

- Langzeitstudien (Verhinderung von Rückfällen und Wiedererkrankungen)

Für die Substanz Venlafaxin konnten 3 Langzeitstudien (4 Studienphasen) identifiziert werden: 1 placebokontrollierte Studie über 6 Monate zur Beurteilung des Rückfallrisikos [90] und 2 Studien (3 Studienphasen) über mindestens 1 Jahr zur Evaluation des Risikos von Wiedererkrankungen (Rezidivprophylaxe) [91-93]. Simon 2004 verglich hierbei in der relevanten Erhaltungsphase der Responder (6 Monate, vorangehend 8-wöchige Akutphase mit Venlafaxin) eine flexible Venlafaxin-XR-Dosierung von 75 bis 225 mg mit Placebo. Bei Montgomery 2004a erfolgte nach einer 6-monatigen offenen Phase, in der alle Patienten mit Venlafaxin behandelt wurden, eine Randomisierung der Patienten, für die auch nach dieser Studienphase noch eine Response vorlag, in 2 Gruppen: In einem Studienarm wurde Venlafaxin IR in einer flexiblen Dosierung von 100 bis 200 mg über 12 Monate fortgeführt, im anderen Studienarm erfolgten ein schrittweises Herunterdosieren von Venlafaxin und eine Fortführung der Placebo-Medikation für 1 Jahr. Die Langzeitstudie 0600B-100469-GMA-CSR-64337 bestand aus 4 Studienphasen, von denen aber nur 3 in diese Nutzenbewertung einfließen konnten (weitere Details hierzu siehe 0): die initiale Akuttherapiephase (siehe oben) und die 2 hintereinander stattfindenden, jeweils 12 Monate dauernden „Genesungsphasen“ („maintenance phase“ A und B), welche die Responder der vorangegangenen nicht relevanten Erhaltungsphase bzw. Genesungsphase A beinhalteten. Diese Patienten mit bisheriger Venlafaxinbehandlung wurden rerandomisiert zu Venlafaxin ER 75 bis 300 mg oder Placebo und doppelblind für 12 Monate behandelt.

Bezüglich der Vergleichbarkeit der angewandten Dosierungen wurde für jede Studiendosierung der Prozentsatz bezogen auf die maximal in Deutschland zugelassene Tagesdosis berechnet. Als Maximaldosis wurden hierbei für Venlafaxin, unabhängig von der Formulierung, 375 mg angenommen, da dies laut aktueller Fachinformation für beide Formulierungen den deutschen Zulassungsstatus darstellt. Das Dosierungsverhalten im klinischen Alltag weicht unter Umständen hiervon ab (z. B. seltene Verwendung von 375 mg, eher bei stationären Patienten), weshalb die dargestellten Ergebnisse zur Vergleichbarkeit von



Venlafaxin-Dosierungen vor diesem Hintergrund zu interpretieren sind (siehe hierzu auch Abschnitt 6.1, Diskussion). Nach dem o. g. Vorgehen waren von den 49 ausgewerteten Studien mit aktiver Vergleichsmedikation 18 bezüglich der Dosierungen der Antidepressiva nicht gut vergleichbar [47-49,87,96,98-110]. In diesen Studien differierten die verabreichten Dosisbereiche bezogen auf die maximal mögliche Dosis um 35 % oder mehr. Hierbei zeigten 17 Studien eine Dosierung zuungunsten und nur eine Studie eine Dosierung zugunsten von Venlafaxin [96]. Die Frage der Vergleichbarkeit von Dosierungen in einzelnen Studien wird in den entsprechenden Ergebniskapiteln diskutiert, insbesondere dort wo sich ein potenzieller Einfluss auf die Effekte ergibt.

### **Studiendauer**

- Akuttherapie

Die Studiendauer in den Studien der Akutphase variierte zwischen 6 und 14 Wochen. Die meisten Kurzzeitstudien hatten eine 6 oder 8 Wochen dauernde kontrollierte Phase.

- Studien zur therapieresistenten Depression

Die beiden Studien zur therapieresistenten Depression hatten eine Studiendauer von jeweils 12 Wochen.

- Akuttherapie mit ausschließlich älteren Patienten

Die Studiendauer für 5 der 7 Studien mit älteren Patienten variierte zwischen 6 und 12 Wochen. Zwei Studien hatten mit jeweils 6 Monaten deutlich längere Therapiezeiten obwohl auch hier nur ein akuter Therapieeffekt und nicht die Rückfall- oder Rezidivrate bei Therapierespondern untersucht wurde [109,111].

- Langzeitstudien (Verhinderung von Rückfällen und Wiedererkrankungen)

Die Erhaltungsphase der Responder bei Simon 2004 mit dem Ziel der Rückfallprävention dauerte 6 Monate. Die 3 Studienphasen der 2 Studien zur Rezidivprophylaxe dauerten jeweils 12 Monate.

### **Studienpopulation**

Die Gesamt-Teilnehmerzahl der eingeschlossenen Studien variierte zwischen 31 [112] und 1096 [113], wobei die letztgenannte größte Studie die Akutphase-Ergebnisse einer Langzeitstudie zur Rezidivprophylaxe von Venlafaxin darstellt. Insgesamt wurden 16 175 Patienten im Rahmen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien randomisiert. Hiervon entfielen 13 810 Patienten auf die Studien der Akuttherapie, 889 Patienten auf die Studien zur therapieresistenten Depression und 913 auf Studien mit älteren Patienten. Insgesamt wurden 982 Patienten in Langzeitstudien eingeschlossen, dieses Patientenkollektiv

enthält jedoch 419 Patienten, die schon in einer relevanten Akutphase berücksichtigt wurden und daher nicht erneut zur Patientengesamtzahl zu addieren sind [113].

Die Mehrzahl der Untersuchungen waren multizentrische Studien, wobei insbesondere bei den unveröffentlichten, vom Hersteller zur Verfügung gestellten Studien oft keine weiteren Angaben zu den Studienzentren vorlagen. Siebzehn der 60 Studien wurden ausschließlich in den USA und Kanada, 2 in Europa und den USA bzw. Kanada, 8 Studien in mehreren europäischen Ländern, 9 Studien in einem europäischen Land, davon 2 ausschließlich in Deutschland, durchgeführt. 8 Studien erfolgten in weiteren nichteuropäischen Ländern z. T. in Kombination mit Zentren in Europa und den USA; zu den sonstigen Studien lagen keine Angaben vor.

#### Ein- / Ausschlusskriterien

Der Großteil der Studien schloss ausschließlich ambulante Patienten ein (n = 50). Von 3 Studien wurde berichtet, dass die gesamte Behandlung stationär in der Klinik [83] [114] oder stationär und teilstationär [115] erfolgte. 6 Studien schlossen sowohl ambulante als auch stationäre [97,116-118], z. T. auch teilstationäre Patienten ein [47,119]. Für 3 Studien war das Setting nicht bekannt [96,120,121].

Das zugelassene Alter der Patienten war zumeist  $\geq 18$  Jahre, 21 Studien schlossen lediglich Patienten im Alter von 18–55/60/64/65/70/85 Jahren ein und somit über die jeweils definierten Obergrenzen hinausgehende ältere Patienten aus. Die Studien mit ausschließlich älteren Patienten schlossen Patienten ab 60 bzw. 65 Jahren ein.

Mit Ausnahme von 2 Studien, in denen die Diagnose der Depression mittels des Diagnosesystems ICD-10 [102] bzw. mittels der RDC-Kriterien [106] gestellt wurde, erfolgte die Sicherung der Diagnose der Major Depression anhand der DSM-Kriterien (z. B. DSM-III-R oder DSM-IV). In 20 Akutphasen (beinhaltet auch die für diesen Bericht nicht relevanten Akutphasen der Langzeitstudien) der relevanten Studien war das Einschlusskriterium das Vorhandensein einer mindestens mittelschweren Depression bei einem Mindest-Score in der Hamilton-Depressionsskala HAMD-21 von 20. In den sonstigen Studien wurden unterschiedliche Grenzwerte in den Skalen, die zum Großteil im Bereich der mittelschweren Depression lagen, als Einschlusskriterien verwendet (HAMD-21  $\geq 18, 24$ , zwischen 20 und 26, HAMD-17  $\geq 18, 20, 21$ , HAMD  $\geq 18, 20$ , HAMD-24  $\geq 20$ , MADRS  $\geq 18, 19, 20, 24, 25, 26, 27, 30$ , RTAS-Score von 4-8 und CGI  $\geq 4$ ). In 6 Studien ist kein Grenzwert als Einschlusskriterium angegeben. HAMD-17-Scores zwischen 9 und 16 bezeichnen eine leichte Depression, zwischen 17 und 24 eine mittelschwere Depression und Scores über 24 eine schwere Depression, wohingegen MADRS-Scores zwischen 13 und 21 eine leichte Depression, zwischen 22 und 28 eine mittelschwere Depression und Scores über 28 eine schwere Depression bezeichnen [77].

In den meisten Akutphasen der Studien wurden entsprechend den DSM-Diagnose-Kriterien lediglich Patienten mit einer mindestens 2 Wochen bzw. 1 Monat dauernden depressiven Symptomatik eingeschlossen.

Bei einer bedeutenden Zahl von Studien (n = 41, Akutstudien sowie Akutphasen der Langzeitstudien) wurden lediglich solche Studienteilnehmer eingeschlossen, die in der Screeningphase keine mehr als 20 %ige (in einigen Studien 15-, 25- oder 30%ige bzw. an Skalenpunkte gebundene) Verbesserung des Depressions-Scores aufwiesen. In den meisten dieser Studien erhielten die Patienten in der Screeningphase eine einfachverblindete Placebobehandlung.

Fast alle Studien schlossen Patienten mit einer bestehenden Suizidalität aus. Ein weiteres häufig angewandtes Ausschlusskriterium führte zum Ausschluss medikamentös therapieresistenter Patienten (verschiedene Kriterien, z. B. ein vorheriges Nichtansprechen auf Venlafaxin oder die verwendete Vergleichssubstanz oder ein Nichtansprechen auf 2 vorherige adäquate Behandlungsversuche auf Antidepressiva in derselben depressiven Episode).

#### Spezielle Ein- / Ausschlusskriterien

- Studien zur therapieresistenten Depression

Zwei Studien untersuchten ausdrücklich Patienten mit bekannter medikamentöser Therapieresistenz. Diese Studien werden in den Tabellen des Berichts separat dargestellt [96] [97]. Diese beiden Studien schlossen lediglich Patienten ein, die zuvor nicht auf eine medikamentöse Therapie mit einem SSRI ansprachen. Für Corya 2006 war ein Nichtansprechen auf eine adäquate Behandlung mit SSRI in der aktuellen oder einer vergangenen Episode für den Einschluss in die erste Studienphase hinreichend, zudem wurden in die doppelblinde Behandlungsphase nur Patienten randomisiert, die nur unzureichend auf eine vorhergehende 7-wöchige Behandlung mit Venlafaxin ansprachen. Für einen Einschluss in die Studie 0600B-671-UK musste ein Nichtansprechen der aktuellen Episode auf eine adäquate Behandlung von mindestens 8 Wochen mit einem SSRI vorliegen.

- Akuttherapie mit ausschließlich älteren Patienten

Fünf der 7 Studien mit ausschließlich älteren Patienten forderten einen Mindestscore des MMSE von  $\geq 18$ , 23 oder 24 oder einen MMSE-Score zwischen 10 und 24. In diese Studien sollten damit Patienten, bei denen ein relevantes dementielles Syndrom im Vordergrund stand, nicht eingeschlossen werden. Ein leichtes und mittelschweres dementielles Syndrom nach DSM-IV war jedoch z. B. bei De Vasconcelos Cunha 2007 ein Einschlusskriterium.

- Langzeitstudien (Verhinderung von Rückfällen und Wiedererkrankungen)

In allen 3 Studien (4 Studienphasen) zur Langzeittherapie wurden vor der Randomisierung lediglich Studienteilnehmer mit einer Response auf die Therapie eingeschlossen.

Simon 2004 schrieb als Kriterium für die Teilnahme an der Erhaltungsphase einen Score  $\leq 10$  auf HAMD-21 und CGI-S  $\leq 3$  nach 8 Wochen Akuttherapie mit Venlafaxin vor.

Montgomery 2004a definierte als Einschlusskriterium für die 12-monatige Genesungsphase einen Score  $\leq 12$  auf HAMD-21 nach 8 Wochen Akutphase sowie danach einen andauernden Score  $< 20$  mit nicht mehr als 2 HAMD-21-Scores  $> 10$  und CGI-S  $< 4$  in der ebenfalls vorangehenden 6-monatigen Erhaltungsphase.

Sowohl bei Kocsis 2007 (Genesungsphase B) als auch bei Keller 2007b (Genesungsphase A) wurde als Qualifikation für diese Phasen ein Ansprechen oder eine Remission am Ende der 6-monatigen Erhaltungsphase bzw. am Ende der Genesungsphase A benötigt. Keller 2007b definierte dabei ein Ansprechen als Score  $\leq 12$  im HAMD-17 und mindestens 50 % HAMD-17-Reduktion vom Studienbeginn der Akutphase bzw. eine Remission als Score  $\leq 7$  im HAMD-17.

Somit wurden Patienten, die weiterhin bei Ende der Erhaltungsphase eine zufriedenstellende Response oder eine Remission hatten, in die 12 Monate dauernde „Genesungsphase A“ eingeschlossen. Patienten, die weiterhin am Ende der „Genesungsphase A“ eine zufriedenstellende Response oder eine Remission unter Venlafaxin hatten, konnten erneut in eine Venlafaxin- und eine Placebogruppe rerandomisiert werden, in der die Behandlung für weitere 12 Monate fortgeführt wurde.

Tabelle 50: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>Akutstudien</b>					
<b>lediglich placebokontrolliert</b>					
Cunningham 1997 <i>0600B-208-US_GMR-26165</i>	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 75–150 mg 2. Venlafaxin IR 75–150 mg 3. Placebo	Aktive Medikation: 12 W	Gesamtzahl: 310 <i>Randomisierte Patienten mit mind. einer Medikation u. Werten nach Studienbeginn: 293</i> 97 (Venlafaxin XR) 96 (Venlafaxin) 100 (Placebo)	USA, multizentrisch, <i>Rekrutierung Mai 1994 – Februar 1995</i>	<b>Primäre:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils mittlere Änderung), CGI <b>Sekundäre:</b> HAMD-21, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), unerwünschte Ereignisse
Khan 1998 <i>0600A1_342_US_GMR_24199</i>	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75 mg 2. Venlafaxin 150 mg 3. Venlafaxin 200 mg 4. Placebo	Aktive Medikation: 12 W	Gesamtzahl: 403 Randomisierte Patienten mit mind. einer Medikation: 384 96 (Venlafaxin 75) 96 (Venlafaxin 150) 94 (Venlafaxin 200) 98 (Placebo)	USA, 12 Zentren, <i>Rekrutierung März 1992 – April 1993</i>	<b>Primäre:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils mittlere Änderung), CGI <b>Sekundäre:</b> HAMD-21, CGI (jeweils Ansprechen), unerwünschte Ereignisse
Mendels 1993 <i>600A-313-US_GMR-19056</i>	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 25 mg <sup>b</sup> 2. Venlafaxin 50–75 mg 3. Venlafaxin 150–200 mg 4. Placebo	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 312 79 (Venlafaxin 25) 76 (Venlafaxin 50–75) 79 (Venlafaxin 150–200) 78 (Placebo)	USA, 12 Zentren, <i>Rekrutierung Juni 1996 – April 1998</i>	<b>Primäre:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils mittlere Änderung) <b>Sekundäre:</b> HAMD-21, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>lediglich placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>					
Rudolph 1998 <i>0600A-203-US-GMR-16798</i>	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75 mg 2. Venlafaxin 225 mg 3. Venlafaxin 375 mg 4. Placebo	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 358 89 (Venlafaxin 75) 89 (Venlafaxin 225) 88 (Venlafaxin 375) 92 (Placebo)	USA, mehrere Ambulanzen und psychiatrische Praxen, <i>Rekrutierung Januar 1987 – Februar 1988</i>	<b>Primäre:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils mittlere Änderung), CGI <b>Sekundäre:</b> HAMD-21, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), <i>Angst</i> , unerwünschte Ereignisse
Schweizer 1994 <i>0600A-301-US</i> (Akutphase)	RCT, doppelblind, parallel, 2-phasig: – Akutphase, 6 W doppelblind, parallel – Erhaltungsphase der Responder, bis zu 12 M, doppelblind parallel (Venlafaxin 75–225 mg, Imipramin 75–225 mg, Placebo) <sup>b</sup> Akutphase: 1. Venlafaxin 75–225 mg 2. Imipramin 75–225 mg <sup>b</sup> 3. Placebo	Akutphase Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 230 76 (Venlafaxin) 76 (Imipramin) 78 (Placebo)	USA, 2 Zentren, <i>Rekrutierung Mai 1988 – August 1990</i>	<b>Primäre:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils mittlere Änderung), CGI <b>Sekundäre:</b> HAMD-21, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>lediglich placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>					
Thase 1997 0600B-209- US-GMR	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 75–225 mg 2. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 204 <sup>c</sup> 95 (Venlafaxin) 102 (Placebo)	USA, 12 Zentren, ambulante Patienten, Rekrutierung Dezember 1994 – August 1995	<b>Primäre:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils mittlere Änderung) <b>Sekundäre:</b> HAMD-21 (Ansprechen, Remission), MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), unerwünschte Ereignisse
0600C1-217- US-CSR- 45150	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin OROS 75–225 mg <sup>b</sup> 2. Venlafaxin ER 75–225 mg 3. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 357 128 (Venlafaxin OROS) 132 (Venlafaxin ER) 97 (Placebo)	Multicenter-studie, Rekrutierung Juni 1996 – Juni 1997, keine weiteren Angaben	<b>Primäre<sup>d</sup>:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils mittlere Änderung), CGI <b>Sekundäre<sup>d</sup>:</b> HAMD-21, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), unerwünschte Ereignisse
600A-303-US (Akutphase)	RCT, doppelblind, parallel, 2- phasig: – Akutphase, 6 W doppelblind, parallel – Erhaltungsphase der Responder, bis zu 12 M, doppelblind parallel (Venlafaxin 75–225 mg, Imipramin 75–225 mg, Placebo) <sup>b</sup> Akutphase: 1. Venlafaxin 75–225 mg 2. Imipramin 75–225 mg <sup>b</sup> 3. Placebo	Akutphase Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 246 <sup>e</sup> 79 (Venlafaxin) 76 (Imipramin) 80 (Placebo)	Rekrutierung Mai 1988 – April 1990, sonst n. g.	(Keine primären genannt) MADRS, HAMD-21 (jeweils mittlere Änderung, Ansprechen), CGI (Ansprechen), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 50: (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>lediglich placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>					
0600A1-343-GMR-25304	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 150 mg 2. Venlafaxin 225 mg 3. Imipramin 225 mg <sup>b</sup> 4. Placebo	Aktive Medikation: 14 W	Gesamtzahl: n. g. Randomisierte Patienten mit doppelblinder Medikation: 279 69 (Venlafaxin) 70 (Venlafaxin) 69 (Imipramin) 71 (Placebo)	Multicenterstudie, April 1991 – März 1993, keine weiteren Angaben	<b>Primäre:</b> Effekt auf Blutdruck (verschiedene Operationalisierungen) <b>Sekundäre:</b> HAMD (Version unklar), MADRS (jeweils mittlere Änderung), CGI (Ansprechen), unerwünschte Ereignisse
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin ER 225–375 mg 2. Imipramin 150–200 mg <sup>b</sup> 3. Placebo	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 435 180 (Venlafaxin) 187 (Imipramin) 68 (Placebo)	Multicenterstudie, September 1997 – November 1999, keine weiteren Angaben	<b>Primäre:</b> HAMD (nachhaltiges Ansprechen) <b>Sekundäre:</b> HAMD (Version unklar), MADRS (jeweils mittlere Änderung, Ansprechen,) CGI (Ansprechen), unerwünschte Ereignisse
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>					
Alves 1999	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75–150 mg 2. Fluoxetin 20–40 mg	Aktive Medikation: 12 W	Gesamtzahl: 87 40 (Venlafaxin) 47 (Fluoxetin)	Portugal, 3 Zentren	(Keine primären genannt) HAMD-21 (mittlere Änderung, Ansprechen, Remission), MADRS (mittlere Änderung, Ansprechen), CGI (Ansprechen), globales Ansprechen (HAMD-21 / MADRS und CGI), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)



Tabelle 50: (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
Benkert 1996 <i>0600A_338_GE_CSR</i>	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 150 mg 2. Imipramin 200 mg	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 167 85 (Venlafaxin) 82 (Imipramin)	Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Schweiz, 20 Zentren <i>Rekrutierung Juni 1991 – November 1992</i>	<b>Primäre:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils Zeit bis zum Ansprechen, nachhaltiges Ansprechen) <b>Sekundäre:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils mittlere Änderung, Ansprechen), CGI (Ansprechen), Angst, unerwünschte Ereignisse
Benkert 2006	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 225 mg 2. Mirtazapin ODT 45 mg	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: n. g. Ausgewertet: 242 115 (Venlafaxin) 127 (Mirtazapin)	Deutschland, 23 Zentren (Arztpraxen)	<b>Primäre:</b> HAMD-17 (mittlere Änderung innerhalb der ersten 2 Wochen) <b>Sekundäre:</b> MADRS (mittlere Änderung), HAMD-17 (Ansprechen, Remission, mittlere Änderung), CGI, unerwünschte Ereignisse
Bielski 2004	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 225 mg 2. Escitalopram 20 mg	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: n. g. Randomisierte Patienten mit mind. einer Medikation: 198 100 (Venlafaxin XR) 98 (Escitalopram)	USA, 8 Zentren, ambulante Patienten, Datenerhebung Mai – Dezember 2002	<b>Primäre:</b> MADRS (mittlere Änderung) <b>Sekundäre:</b> HAMD (mittlere Änderung, Ansprechen, Remission), MADRS (Ansprechen, Remission), CGI (Ansprechen), Angst, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Clerc 1994 <i>0600A_340_FR_GMR_21339</i>	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 200 mg 2. Fluoxetin 40 mg	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 68 34 (Venlafaxin) 34 (Fluoxetin)	Frankreich und Belgien, <i>Rekrutierung März 1991 – März 1992</i>	<b>Primäre:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils mittlere Änderung), CGI <b>Sekundäre:</b> HAMD-21, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), Angst, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>					
Costa e Silva 1998	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75–150 mg 2. Fluoxetin 20–40 mg	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 382 196 (Venlafaxin) 186 (Fluoxetin)	Argentinien, Brasilien, Chile, Kolumbien, Uruguay, Venezuela	<b>Primäre:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils mittlere Änderung), CGI <b>Sekundäre:</b> HAMD-21 (Ansprechen, Remission), MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), globales Ansprechen (HAMD-21 / MADRS und CGI), unerwünschte Ereignisse
Dierick 1996 <i>600AI-348- FR_GMR-23765</i>	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75–150 mg 2. Fluoxetin 20 mg	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 314 153 (Venlafaxin) 161 (Fluoxetin)	Multicenterstudie, Rekrutierung Januar 1993 – Januar 1994, keine weiteren Angaben	<b>Primäre:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils mittlere Änderung), CGI <b>Sekundäre:</b> HAMD-21, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), unerwünschte Ereignisse
Gentil 2000	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75–150 mg 2. Amitriptylin 75–150 mg	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: n. g. Randomisierte Patienten mit mind. einer Medikation: 116 57 (Venlafaxin) 59 (Amitriptylin)	Multicenter- Studie, Brasilien	<b>Primäre:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils mittlere Änderung), CGI <b>Sekundäre:</b> Globales Ansprechen (HAMD-21, MADRS, CGI), Globale Remission (HAMD-21, CGI), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studien-dauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>					
Keller2007a Kornstein 2006 (Methodik) 0600B-100469- GMA-CSR- 64337 (Akutphase)	RCT, doppelblind, parallel, 3-phasig: – Akutphase, 10 W doppelblind, parallel – Erhaltungsphase der Responder ohne Re-randomisierung, 6 M doppelblind, parallel (Venlafaxin ER 75–300mg, Fluoxetin 20–60mg) <sup>b</sup> – Genesungsphase A und B der Responder, jeweils 12 M, doppelblind parallel (Venlafaxin ER 75–300 mg, Placebo) Akutphase: 1. Venlafaxin ER 75–300 mg 2. Fluoxetin 20–60 mg	Aktive Medikation: 10 W	Gesamtzahl: 1096 821 (Venlafaxin) 275 (Fluoxetin)	36 Zentren in den USA, August 2000 – Oktober 2005	<b>Primäre:</b> HAMD-17 (Remission, Ansprechen) <b>Sekundäre:</b> HAMD-17 (mittlere Änderung), CGI (Ansprechen), Angst, Lebensqualität, soziales Funktionsniveau, unerwünschte Ereignisse
Kennedy 2008	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 150 mg 2. Agomelatin 50 mg	Aktive Medikation: 12 W	Gesamtzahl: 277 140 (Venlafaxin) 137 (Agomelatin)	43 Zentren Kanada, Frankreich, GB Zeitraum: k. A.	<b>Primäre:</b> Prozent der remittierten Patienten mit sexueller Dysfunktion am Studienende <b>Sekundäre:</b> MADRS (mittlere Änderung, Ansprechen, Remission), CGI (mittlere Änderung), unerwünschte Ereignisse
Lemoine 2007	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75-150 mg 2. Agomelatin 25-50 mg	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 332 167 (Venlafaxin) 165 (Agomelatin)	41 Zentren in Frankreich und 15 Zentren in Spanien November 2002 – Juni 2004	<b>Primäre:</b> LSEQ „getting to sleep“-Score (mittlere Änderung) <b>Sekundäre:</b> HAMD-17 (mittlere Änderung, Ansprechen), CGI (mittlere Änderung), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>					
McPartlin 1998	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 75 mg 2. Paroxetin 20 mg	Aktive Medikation: 12 W	Gesamtzahl: 361 183 (Venlafaxin) 178 (Paroxetin)	Großbritannien 43 Allgemeinarzt- praxen	(keine primären genannt) HAMD-17, MADRS (jeweils mittlere Änderung, Ansprechen, Remission), CGI (Ansprechen), globales Ansprechen (HAMD-17 / MADRS und CGI), unerwünschte Ereignisse
Mehtonen 2000 <i>600A-631-DE-FI</i>	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75–150 mg 2. Sertralin 50–100 mg	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 147 75 (Venlafaxin) 72 (Sertralin)	Multicenter-studie, keine weiteren Angaben	<b>Primäre:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils mittlere Änderung), CGI <b>Sekundäre:</b> HAMD-21 (Ansprechen, Remission), MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), globales Ansprechen (HAMD-21 / MADRS und CGI), unerwünschte Ereignisse
Montgomery 2004b	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 75–150 mg 2. Escitalopram 10–20 mg	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 293 145 (Venlafaxin) 148 (Escitalopram)	Frankreich, Finn- land, Dänemark, Deutschland, Ir- land, Spanien, Schweiz, Groß- britannien, 44 Zentren	<b>Primäre:</b> MADRS (mittlere Änderung) <b>Sekundäre:</b> HAMD-17 (mittlere Änderung), MADRS (Ansprechen und Remission), unerwünschte Ereignisse
Samuelian 1998 <i>0600A-315-GMR- 18104</i>	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 50–150 mg 2. Clomipramin 50–150 mg	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 102 52 (Venlafaxin) 50 (Clomipramin)	Frankreich, 17 Zentren, <i>Rekrutierung bis September 1990</i>	<b>Primäre:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils mittlere Änderung), CGI <b>Sekundäre:</b> HAMD-21, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), Angst, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>					
Sauer 2003 <i>0600B-100439-10-95-Venla-GE</i>	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin ER 75–150 mg 2. Amitriptylin ER 75–150 mg	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 160 80 (Venlafaxin ER) 80 (Amitriptylin ER)	Deutschland, 22 Praxen, <i>Rekrutierung März 1998 – Juni 1999</i>	<b>Primäre:</b> HAMD-21 (mittlere Änderung) <b>Sekundäre:</b> HAMD-21 (Ansprechen), CGI (Ansprechen), Kognition, unerwünschte Ereignisse
Shelton 2006	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 75–225 mg 2. Sertralin 50–150 mg	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 160 78 (Venlafaxin) 82 (Sertralin)	USA, 8 Zentren, Durchführung Januar 2002 – Januar 2003	<b>Primäre:</b> Lebensqualität <b>Sekundäre:</b> HAMD-17 (mittlere Änderung, Ansprechen), CGI (Ansprechen), globale Remission (HAMD-17 und CGI), Angst, unerwünschte Ereignisse
Sir 2005	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 75–225 mg 2. Sertralin 50–150 mg	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 163 84 (Venlafaxin) 79 (Sertralin)	Türkei, Australien, 13 Zentren, Datenerhebung Oktober 2002 – September 2003	<b>Primäre:</b> Lebensqualität <b>Sekundäre:</b> HAMD-17 (mittlere Änderung, Ansprechen, Remission), CGI (Ansprechen), Schmerz, Angst, soziales Funktionsniveau, unerwünschte Ereignisse
Tylee 1997	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75 mg 2. Fluoxetin 20 mg	Aktive Medikation: 12 W	Gesamtzahl: 341 171 (Venlafaxin) 170 (Fluoxetin)	Großbritannien, 34 Allgemeinarzt- praxen	<b>Primäre:</b> MADRS, HAMD (mittlere Änderung), CGI <b>Sekundäre:</b> MADRS (Ansprechen, Remission), HAMD (Ansprechen), CGI (Ansprechen), globales Ansprechen (HAMD / MADRS und CGI), Angst, Schlaf, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studien-dauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>					
Tzanakaki 2000	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75–225 mg 2. Fluoxetin 20–60 mg	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 109 55 (Venlafaxin) 54 (Fluoxetin)	Griechenland und Italien	<b>Primäre:</b> HAMD-21, MADRS (mittlere Änderung) <b>Sekundäre:</b> HAMD-21, CGI (jeweils Remission), globales Ansprechen (HAMD-21 / MADRS und CGI), unerwünschte Ereignisse
Zhang 2000	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 150–300 mg 2. Amitriptylin 150–300 mg	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 40 20 (Venlafaxin) 20 (Amitriptylin)	China, sonst n. g.	(Keine primären genannt) HAMD (Version unklar- mittlere Änderung, Ansprechen, Remission), Angst, unerwünschte Ereignisse
0600A-321-GMR-18105	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 25–150 mg 2. Maprotilin 25–150 mg	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 129 64 (Venlafaxin) 65 (Maprotilin)	Multicenterstudie, Deutschland, Schweiz, 9 Zentren	<b>Primäre:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils mittlere Änderung, Ansprechen), CGI (Ansprechen), Angst, unerwünschte Ereignisse
0600A-326-GMR-20004	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin bis 225 mg 2. Clomipramin bis 225 mg	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 121 60 (Venlafaxin) 61 (Clomipramin)	Multicenterstudie, Rekrutierung März 1990 – Januar 1991, keine weiteren Angaben	<b>Primäre:</b> HAMD (Version unklar), MADRS (jeweils mittlere Änderung), CGI <b>Sekundäre:</b> HAMD, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen – Daten ohne Definition), Angst, unerwünschte Ereignisse
0600A-332-US-GMR-21989	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 150–225 mg 2. Fluoxetin 20–40 mg	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: n. g. Randomisierte Patienten mit doppelblinder Medikation: 51 27 (Venlafaxin) 24 (Fluoxetin)	Multicenterstudie, Rekrutierung November 1990 – Dezember 1991, keine weiteren Angaben	<b>Primäre:</b> HAMD (Version unklar), MADRS (jeweils mittlere Änderung) <b>Sekundäre:</b> HAMD, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>					
0600A1-347-FR-NE-CSR	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 150 mg (BID) 2. Venlafaxin 150 mg (TID) 3. Fluvoxamin 200 mg (BID)	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 92 31 (Venlafaxin BID) 32 (Venlafaxin TID) 29 (Fluvoxamin)	Multicenterstudie, Rekrutierung Februar – Dezember 1992, keine weiteren Angaben	<b>Primäre:</b> nicht genannt <sup>d</sup> <b>Sekundäre:</b> nicht genannt, unerwünschte Ereignisse Nur Studienbeginn Daten zu HAMD, MADRS und CGI.
0600A1-349-NE-UK-CSR	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75–150 mg 2. Paroxetin 20–40 mg	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 167 82 (Venlafaxin) 85 (Paroxetin)	Multicenterstudie, Rekrutierung Februar 1993 – Juli 1994, keine weiteren Angaben	<b>Primäre:</b> nicht genannt <sup>d</sup> <b>Sekundäre:</b> nicht genannt, unerwünschte Ereignisse Nur Studienbeginn Daten zu HAMD, MADRS und CGI.
0600A1_351_GE-CSR_43127	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75–150 mg 2. Moclobemid 300–450 mg	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 142 69 (Venlafaxin) 73 (Moclobemid)	Multicenterstudie, Rekrutierung Juni 1993 – Juni 1994, keine weiteren Angaben	<b>Primäre:</b> nicht genannt <sup>d</sup> <b>Sekundäre:</b> nicht genannt, unerwünschte Ereignisse Nur Studienbeginn Daten zu HAMD, MADRS und CGI.
0600-428-IT-SDC-3993	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 75 mg 2. Paroxetin 20 mg	Aktive Medikation: 12 W	Gesamtzahl: 114 58 (Venlafaxin) 56 (Paroxetin)	Multicenterstudie, Rekrutierung Januar 1999 – Februar 2001, keine weiteren Angaben	<b>Primäre:</b> MADRS, HAMD-17 (jeweils mittlere Änderung) <b>Sekundäre:</b> HAMD (Version unklar: Ansprechen, Remission), MADRS (Ansprechen), kombinierte Remission (HAMD oder CGI), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>					
600A-654-AU	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75–150 mg 2. Fluoxetin 20–40 mg	Aktive Medikation: 12 W	Gesamtzahl: n. g. Anzahl Patienten aus Studienbeginn-Daten: 131 (Venlafaxin) 135 (Fluoxetin)	Multicenterstudie, keine weiteren Angaben	<b>Primäre:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils mittlere Änderung), CGI <b>Sekundäre:</b> globales Ansprechen (HAMD-21 / MADRS und CGI), Angst, Schmerz, unerwünschte Ereignisse
TAI-VENXR002- SDC-TRIAL-4156	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin ER 75 mg 2. Fluoxetin 20 mg	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 66 33 (Venlafaxin) 33 (Fluoxetin)	Singlecenterstudie, keine weiteren Angaben	<b>Primäre:</b> HAMD-21 (mittlere Änderung) <b>Sekundäre:</b> MADRS (mittlere Änderung), globales Ansprechen (HAMD-21 / MADRS und CGI) Angst, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)



Tabelle 50: (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>					
Cunningham 1994 <i>0600A-302-US-CA-GMR-20334</i> (Akutphase)	RCT, doppelblind, parallel, 2-phasig: – Akutphase, 6 W doppelblind, parallel – Erhaltungsphase der Responder, bis zu 12 M, doppelblind parallel (Venlafaxin 75–200 mg, Trazodon 150–400 mg, Placebo) <sup>b</sup> Akutphase: 1. Venlafaxin 75–200 mg 2. Trazodon 150–400 mg 3. Placebo	Akutphase Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 227 <sup>f</sup> 72 (Venlafaxin) 77 (Trazodon) 76 (Placebo)	USA und Kanada, 6 Zentren, <i>Rekrutierung Juni 1988 – August 1990</i>	<b>Primäre:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils mittlere Änderung), CGI <b>Sekundäre:</b> HAMD-21, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), unerwünschte Ereignisse
Lecrubier 1997 <i>0600A1-346-UK-IT-FR-CSR-39785</i>	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75–150 mg 2. Imipramin 75–150 mg 3. Placebo	Aktive Medikation: 13 W	Gesamtzahl: 229 78 (Venlafaxin) 75 (Imipramin) 76 (Placebo)	USA, 25 Zentren (Allgemeinarzt-Praxen), <i>Rekrutierung Oktober 1992 – Februar 1994</i>	<b>Primäre:</b> MADRS (mittlere Änderung), CGI <b>Sekundäre:</b> MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), Angst, soziales Funktionsniveau, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>					
Nemeroff 2007 (EPIC 014) GMA_014_CSR	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin IR 75–225 mg 2. Fluoxetin 20–60 mg 3. Placebo	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 308 102 (Venlafaxin) 104 (Fluoxetin) 102 (Placebo)	USA, 13 Zentren, <i>Rekrutierung</i> August 1996 – August 1997	<b>Primäre:</b> HAMD-21, MADRS (mittlere Änderung), CGI <b>Sekundäre:</b> HAMD-21, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), HAMD- 17 / 21 (Remission), <i>kombinierte</i> <i>Remission (HAMD und CGI)</i> , Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Rudolph 1999 0600B1-211-US- GMR	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 75–225 mg 2. Fluoxetin 20–60 mg 3. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 301 100 (Venlafaxin) 103 (Fluoxetin) 98 (Placebo)	USA, 12 Zentren, <i>Rekrutierung</i> August 1995 – Juli 1996	<b>Primäre:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils mittlere Änderung), CGI, Angst <b>Sekundäre:</b> HAMD-21 (Ansprechen, Remission), MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), unerwünschte Ereignisse
Silverstone 1999 0600B1-360-CA- GMR	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 75–225 mg 2. Fluoxetin 20–60 mg 3. Placebo	Aktive Medikation: 12 W	Gesamtzahl: 368 128 (Venlafaxin) 121 (Fluoxetin) 119 (Placebo)	Multicenterstudie, Kanada, <i>Rekrutierung August</i> 1995 – Oktober 1996	<b>Primäre:</b> HAMD-21 (mittlere Änderung), CGI, Angst <b>Sekundäre:</b> HAMD-21 (Ansprechen, Remission), CGI (Ansprechen), Angst (weitere Skalen), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>					
AK130939	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 75–150 mg 2. Bupropion XL 150–300 mg 3. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	<i>Gesamtzahl: 591</i> 198 (Venlafaxin) 204 (Bupropion) 189 (Placebo)	62 Zentren in: Australien, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Norwegen, Südafrika, Schweden Durchführung: April 2004 bis Juni 2005	<b>Primäre:</b> MADRS (mittlere Änderung) <b>Sekundäre:</b> MADRS (mittlere Änderung, Ansprechen, Remission), CGI (Ansprechen), Angst, Lebensqualität, soziales Funktionsniveau, sexuelle Dysfunktion, Energie, unerwünschte Ereignisse
WXL101497	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 75–150 mg 2. Bupropion XL 150–300 mg 3. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	<i>Gesamtzahl: 576</i> 189 (Venlafaxin) 188 (Bupropion) 199 (Placebo)	49 Zentren in Österreich, Belgien, Bulgarien, Kroatien, Estland, Finnland, Griechenland, Irland, Lettland, Niederlande, Polen, Portugal, Russland, Slovakei, Spanien, Schweden, Mexiko Durchführung: Mai 2004 bis Juni 2005	<b>Primäre:</b> MADRS (mittlere Änderung) <b>Sekundäre:</b> MADRS (mittlere Änderung, Ansprechen, Remission), CGI (Ansprechen), Angst, Lebensqualität, soziales Funktionsniveau, sexuelle Dysfunktion, Energie, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>					
0600B-367-EU GMR-25782	RCT, doppelblind, parallel / 1. VenlafaxinER 75 mg 2. Venlafaxin ER 150 mg 3. Paroxetin 20 mg 4. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 329 83 (Venlafaxin 75 mg) 82 (Venlafaxin 150 mg) 81 (Paroxetin) 83 (Placebo)	Multicenter- studie, Oktober 1994 bis September 1995; keine weiteren Angaben	<b>Primäre:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils mittlere Änderung) <b>Sekundäre:</b> HAMD-21 (Ansprechen, Remission), MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), Angst, unerwünschte Ereignisse
0600A1-372-US GMR-32822	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 200–375 mg 2. Fluoxetin 40–80 mg 3. Placebo	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 467 156 (Venlafaxin) 158 (Fluoxetin) 153 (Placebo)	USA, September 1995 bis Mai 1997	<b>Primäre:</b> HAMD (Version unklar; Zeit bis zum nachhaltigen Ansprechen) <b>Sekundäre:</b> HAMD, MADRS (mittlere Änderung, Ansprechen), CGI (Ansprechen), unerwünschte Ereignisse
0600C1-402-US- CA-CSR-48579	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin ER 75–300 mg 2. Sertralin 50–200 mg 3. Placebo	Aktive Medikation: 10 W	Gesamtzahl: 688 295 (Venlafaxin) 293 (Sertralin) 100 (Placebo)	Multicenterstudie, April 2000 bis August 2001, keine weiteren Angaben	<b>Primäre:</b> HAMD-17 (Remission, mittlere Änderung) <b>Sekundäre:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils Ansprechen, mittlere Änderung), MADRS (Remission), CGI (Ansprechen, Remission), Angst, Lebensqualität, soziales Funktionsniveau, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>					
<i>GMA-016-CSR</i>	<i>RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 375 mg 2. Fluoxetin 80 mg 3. Placebo</i>	<i>Aktive Medikation: 6 W</i>	<i>Gesamtzahl: 289 95 (Venlafaxin) 99 (Fluoxetin) 95 (Placebo)</i>	<i>USA, August 1996 – Mai 1999</i>	<i><b>Primäre:</b> HAMD-21, MADRS (mittlere Änderung), CGI <b>Sekundäre:</b> HAMD-21, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), HAMD-17 (Remission), unerwünschte Ereignisse</i>
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>					
<i>Corya 2006 FID-MC-HGIE</i>	<i>RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75–375 mg 2. Fluoxetin 25 oder 50 mg 3. Olanzapin / Fluoxetin- Kombinationstherapie (OFC) (4 versch. Dosierungen)<sup>b</sup> 4. „Pseudoplacebo“ (subklinische OFC- Dosierung)<sup>b</sup> 5. Olanzapin 6 oder 12 mg<sup>b</sup></i>	<i>Aktive doppelblinde Medikation: 12 W</i>	<i>Gesamt: 483 59 (Venlafaxin) 60 (Fluoxetin) 243 (OFC) 59 („Pseudoplacebo“) 62 (Olanzapin)</i>	<i>Multicenterstudie in 90 Zentren in Australien, Österreich, Dänemark, Ungarn, Israel, Norwegen, Polen, Portugal, Rumänien, Singapur, Slowakei, Südafrika, Schweden, Taiwan, Großbritannien, USA</i>	<i><b>Primäre:</b> MADRS (mittlere Änderung) <b>Sekundäre:</b> MADRS (Ansprechen, Remission), CGI, Angst, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, sexuelle Dysfunktion</i>
<i>0600B-671-UK</i>	<i>RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin ER 75–300 mg 2. Citalopram 20–60 mg</i>	<i>Aktive Medikation: 12 W</i>	<i>Gesamtzahl: n. g. Anzahl Patienten aus Studienbeginn-Daten: 200 (Venlafaxin) 206 (Citalopram)</i>	<i>Multicenterstudie, Januar 1999 bis Januar 2001, keine weiteren Angaben</i>	<i><b>Primäre:</b> HAMD-21(mittlere Änderung) <b>Sekundäre:</b> MADRS (mittlere Änderung), globales Ansprechen (HAMD-21 / MADRS und CGI), unerwünschte Ereignisse</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studien-dauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>ältere Patienten</b>					
Allard 2004 4229-SW-CSR-36951	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin ER 75–150 mg 2. Citalopram 20–30 mg	Aktive Medikation: 6 Monate	Gesamtzahl: 151 76 (Venlafaxin) 75 (Citalopram)	Schweden und Dänemark, 15 Zentren, <i>Rekrutierung November 1998 bis Mai 2002</i>	<b>Primäre:</b> MADRS (mittlere Änderung) <b>Sekundäre:</b> MADRS (Ansprechen, Remission), CGI (Ansprechen), Kognition, unerwünschte Ereignisse
De Vasconcelos Cunha 2007	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin IR 37,5–131,25 mg 2. Placebo	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 31 14 (Venlafaxin) 17 (Placebo)	Brasilien, keine weiteren Angaben	<b>Primäre:</b> MADRS (mittlere Änderung) <b>Sekundäre:</b> MADRS (Ansprechen <sup>e</sup> ), unerwünschte Ereignisse
Kok 2007	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin ER 75–375 mg 2. Nortriptylin 75–200 mg	Aktive Medikation: 12 W	Gesamtzahl: 81 40 (Venlafaxin) 41 (Nortriptylin)	Monozentrisch, Niederlande, keine weiteren Angaben	<b>Primäre:</b> MADRS (Remission) <b>Sekundäre:</b> HAMD-17 (Remission, Ansprechen, mittlere Änderung), MADRS (mittlere Änderung, Ansprechen), CGI (Ansprechen), Kognition, unerwünschte Ereignisse
Mahapatra 1997 0600A-316-EU-GMR-20003	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 50–150 mg 2. Dosulepin 50–150 mg	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 92 44 (Venlafaxin) 48 (Dosulepin)	9 Zentren in Großbritannien und Niederlande, keine weiteren Angaben	<b>Primäre:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils mittlere Änderung) <b>Sekundäre:</b> HAMD-21, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), Angst, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
Schatzberg 2006 <i>GMA_015_CSR</i>	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin IR 75–225 mg 2. Fluoxetin 20–60 mg 3. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 300 104 (Venlafaxin) 100 (Fluoxetin) 96 (Placebo)	USA, 21 Zentren, <i>September 1996 – Dezember 1998</i>	<b>Primäre:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils mittlere Änderung), CGI <b>Sekundäre:</b> HAMD-17 / 21 (Ansprechen, Remission), MADRS (Ansprechen), unerwünschte Ereignisse
Smeraldi 1998	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75–150 mg 2. Clomipramin 50–100 mg 3. Trazodon 150–300 mg	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 170 55 (Venlafaxin) 58 (Clomipramin) 57 (Trazodon)	Italien, keine weiteren Angaben	<b>Primäre:</b> MADRS, HAMD (Version unklar) (jeweils mittlere Änderung) <b>Sekundäre:</b> MADRS, HAMD, CGI (jeweils Ansprechen), unerwünschte Ereignisse
Trick 2004	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin IR 75 mg 2. Dosulepin 75 mg	Aktive Medikation: 26 W	Gesamtzahl: 88 45 (Venlafaxin) 43 (Dosulepin)	Großbritannien, keine weiteren Angaben	(Keine primären genannt): MADRS (mittlere Änderung, Remission, Ansprechen), HAMD-17 (mittlere Änderung, Ansprechen <sup>h</sup> ), Kognition, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
<b>Rückfallprävention (Langzeittherapie)</b>					
Simon 2004 <i>0600B1-370_US 12-9.1 CSR-36951</i> (Erhaltungsphase)	RCT, doppelblind, parallel, 2-phasig: – Akutphase, 8 W, doppelblind und open-label, einarmig (Venlafaxin XR 75–225 mg) <sup>b</sup> – Erhaltungsphase der Responder, 6 M, doppelblind, parallel Erhaltungsphase: 1. Venlafaxin XR 75–225 mg 2. Placebo	Erhaltungsphase Aktive Medikation: 6 M	<i>Gesamtzahl: 328 165 (Venlafaxin XR) 163 (Placebo)</i>	Multicenterstudie, <i>Rekrutierung Juni 1996 – April 1998,</i> keine weiteren Angaben	<b>Primäre:</b> CGI (Rückfallrate) <b>Sekundäre:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils mittlere Änderung), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)</b>					
Keller 2007b, Kornstein 2006 (Methodik) 0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase B)	RCT, doppelblind, parallel, 3-phasig: – Akutphase, 10 W doppelblind, parallel (Venlafaxin ER 75–300 mg, Fluoxetin 20–60 mg) – Erhaltungsphase der Responder ohne Rerandomisierung, 6 M doppelblind, parallel (Venlafaxin ER 75–300 mg, Fluoxetin 20–60 mg) <sup>b</sup> – Genesungsphase A und B der Responder, jeweils 12 M, doppelblind parallel Genesungsphase B (Venlafaxin-Responder aus Genesungsphase A): 1. Venlafaxin ER 75–300 mg 2. Placebo	Genesungsphase B Aktive Medikation: 12 M	Gesamtzahl: 83 43 (Venlafaxin) 40 (Placebo B)	29 Zentren in den USA, August 2000 bis Oktober 2005	<b>Primäre:</b> Zeit bis zum Rezidiv (Überlebenszeit-Analyse) <b>Sekundäre:</b> HAMD-17 (Rezidiv, mittlere Änderung), Angst, Lebensqualität, soziales Funktionsniveau, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)



Tabelle 50 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
Kocsis 2007, Kornstein 2006 (Methodik) 0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase A)	RCT, doppelblind, parallel, 3-phasig: – Akutphase, 10 W doppelblind, parallel (Venlafaxin ER 75–300 mg, Fluoxetin 20–60 mg) – Erhaltungsphase der Responder ohne Rerandomisierung, 6 M doppelblind, parallel (Venlafaxin ER 75–300 mg, Fluoxetin 20–60 mg) <sup>b</sup> – Genesungsphase A und B der Responder, jeweils 12 M, doppelblind parallel Genesungsphase A (Venlafaxin-Responder aus Erhaltungsphase): 1. Venlafaxin ER 75–300 mg 2. Placebo	Genesungsphase A Aktive Medikation: 12 M	Gesamtzahl: 336 164 (Venlafaxin) 172 (Placebo)	29 Zentren in den USA, August 2000 bis Oktober 2005	<b>Primäre:</b> Zeit bis zum Rezidiv (Überlebenszeit-Analyse) <b>Sekundäre:</b> HAMD-17 (Rezidiv, mittlere Änderung), Angst, Lebensqualität, soziales Funktionsniveau, unerwünschte Ereignisse
Montgomery 2004a 0600A1-335-EU-US-CSR (Genesungsphase)	RCT, doppelblind, parallel, 2-phasig: – Akut- und Erhaltungsphase, 6 M, open-label, einarmig <sup>b</sup> – Genesungsphase der Responder, 12 M, doppelblind, parallel Genesungsphase: 1. Venlafaxin IR 100–200 mg 2. Placebo	Genesungsphase Aktive Medikation: 12 M	Gesamtzahl: 235 112 (Venlafaxin) 123 (Placebo)	USA und Europa, 31 Zentren, Rekrutierung November 1992 bis Dezember 1995	<b>Primäre:</b> CGI (Rezidiv) <b>Sekundäre:</b> HAMD-21, MADRS (jeweils mittlere Änderung), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

## Tabelle 50 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.*

a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Hierbei wurde die dargestellte Operationalisierung der Depressionsskalen auf Remission, mittlere Änderung, Rückfall, Rezidiv und Verschlechterung; weitere Angaben z. T. auf Symptomkomplexe begrenzt. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Parametern für diese Nutzenbewertung. Eine detaillierte Darstellung der verwendeten relevanten Skalen und übergeordneten Symptomkomplexen ist Tabelle 64, Tabelle 78, Tabelle 83 und Tabelle 87 zu entnehmen.

b: Studienarme / -phasen in folgenden Tabellen und in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da außerhalb der Zulassung bzw. nicht den Ein- / Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung entsprechend.

c: *Für 7 Patienten lagen keine Wirksamkeitsmessungen vor, über diese wurden keine weiteren Angaben gemacht.*

d: *Es liegen keine Effektivitätsdaten für diese Studie vor.*

e: *11 Personen wurden randomisiert und erhielten möglicherweise die Studienmedikation. Es lagen allerdings keine weiteren Daten für sie vor und sie wurden aus allen Analysen ausgeschlossen. Angaben zur Gruppenzugehörigkeit dieser Patienten liegen nicht vor.*

f: *2 Patienten erschienen nach der Medikamentenausgabe zu Studienbeginn nicht mehr und wurden aus allen Analysen ausgeschlossen; es liegen keine Angaben zur Gruppenzugehörigkeit dieser Personen vor.*

g: Inkonsistente Angaben innerhalb der Publikation (angegebene Definition als Ansprechen und Remission bezeichnet), hier aufgrund der Konsistenz mit anderen Daten als Ansprechen dargestellt.

h: Werte für „Patienten mit 50 % Reduktion in HAMD17“, nicht explizit als Ansprechen definiert.

CGI: Clinical Global Impressions Scale, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, IR: immediate release, LSEQ: Leeds Sleep Evaluation Questionnaire, M: Monate, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, n. g.: nicht genannt, ODT: orally disintegrating tablets, OROS: oral controlled release, RCT: Randomized Controlled Trial / Randomisierte kontrollierte Studie, s.: siehe, W: Wochen, XL / XR / ER: extended release

Tabelle 51: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien <sup>b</sup>	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis <sup>c</sup>
<b>Akutstudien</b>			
<b>lediglich placebokontrolliert</b>			
Cunningham 1997 0600B-208-US- GMR-26165	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score $\geq 20$ auf HAMD-21 ( <i>bei Screening und Studienbeginn</i> ), Verbesserung $\leq 20$ % auf der HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität	1. Venlafaxin XR 75–150 mg / 20–40 % 2. Venlafaxin IR 75–150 mg / 20–40 % 3. Placebo
Khan 1998 0600A1-342-US- GMR-24199	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score $\geq 20$ auf HAMD-21 ( <i>bei Screening und Studienbeginn</i> ), Verbesserung $\leq 20$ % auf der HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität	1. Venlafaxin 75 mg / 20 % 2. Venlafaxin 150 mg / 40 % 3. Venlafaxin 200 mg / 53 % 4. Placebo
Mendels 1993 0600A-313-US- GMR-19056	Ambulant, Alter 18–65 Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, <i>mindestens 1 Monat Symptombdauer</i> , Score $\geq 20$ auf HAMD-21 ( <i>bei Screening und Studienbeginn</i> ), Verbesserung $\leq 20$ % auf der HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität	1. Venlafaxin 50–75 mg / 13–20 % 2. Venlafaxin 150–200 mg / 40–53 % 3. Placebo
Rudolph 1998 0600A-203-US- GMR-16798	Ambulant, Alter 18–65 Diagnose: Major Depression nach DSM-III, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score $\geq 20$ auf HAMD-21 bei Screening und Studienbeginn, Verbesserung $\leq 20$ % auf der HAMD <i>zwischen Screening und Studienbeginn</i> .	Keine relevanten <sup>b</sup>	1. Venlafaxin 75 mg / 20 % 2. Venlafaxin 225 mg / 60 % 3. Venlafaxin 375 mg / 100 % 4. Placebo

(Fortsetzung)

Tabelle 51 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien <sup>b</sup>	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis <sup>c</sup>
<b>lediglich placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>			
Schweizer 1994 0600A-301-US- 301 (Akutphase)	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 4 Wochen Symptombdauer, Score $\geq 20$ auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung $\leq 20$ % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität, <i>Psychotherapie</i>	1. Venlafaxin 75–225 mg / 20–60 % 2. Placebo
Thase 1997 0600B-209-US- GMR	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score $\geq 20$ auf HAMD-21 ( <i>bei Screening und Studienbeginn</i> ), Verbesserung $\leq 20$ % auf der HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität	1. Venlafaxin XR 75–225 mg / 20–60 % 2. Placebo
0600C1-217-US- CSR-45150	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score $\geq 20$ auf HAMD-21 ( <i>bei Screening und Studienbeginn</i> ), Verbesserung $\leq 20$ % auf der HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität	1. Venlafaxin ER 75–225 mg / 20–60 % 2. Placebo
600A-303-US (Akutphase)	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score $\geq 20$ auf HAMD-21 ( <i>bei Screening und Studienbeginn</i> ), Verbesserung $\leq 20$ % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	k. A.	1. Venlafaxin 75–225 mg / 20–60 % 2. Placebo
0600A1-343-GMR- 25304	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, Score $\geq 18$ auf HAMD ( <i>bei Screening und Studienbeginn</i> ).	Suizidalität	1. Venlafaxin 150 mg / 40 % 2. Venlafaxin 225 mg / 60 % 3. Placebo

(Fortsetzung)

Tabelle 51 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien <sup>b</sup>	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis <sup>c</sup>
<b>lediglich placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>			
0600B1-384-US- EU-CA CSR-41642	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: schwere Major Depression nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score $\geq 27$ auf MADRS (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung $\leq 15$ % auf MADRS zwischen Screening und Studienbeginn.	Therapieresistenz, Panikstörung, Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie	1. Venlafaxin ER 225–375 mg / 60–100 % 2. Placebo
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>			
Alves 1999	Ambulant, Alter 18–65 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score $\geq 20$ auf HAMD-21 (bei Studienbeginn), Verbesserung $< 20$ % auf der HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Keine relevanten <sup>b</sup>	1. Venlafaxin 75–150 mg / 20–40 % 2. Fluoxetin 20–40 mg / 25–50 %
Benkert 1996 0600A-338-GE- CSR	Stationär, Alter 18–70 Diagnose: Major Depression mit Melancholie nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score $\geq 30$ auf MADRS bei Screening und Studienbeginn. Verbesserung $\leq 20$ % auf der MADRS zwischen Screening und Studienbeginn.	Psychotherapie	1. Venlafaxin 150 mg / 40 % 2. Imipramin 200 mg / 67 %
Benkert 2006	Ambulant, Alter 18–70 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Ersterkrankung oder Rezidiv, Score $\geq 21$ auf HAMD-17 (bei Studienbeginn).	k. A.	1. Venlafaxin XR 225 mg / 60 % 2. Mirtazapin ODT 45 mg / 100 %
Bielski 2004	Ambulant, Alter 18–65 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score $\geq 20$ auf HAMD-24 (bei Screening und Studienbeginn).	Suizidalität, Therapieresistenz, Achse I Störungen (inklusive Angststörungen)	1. Venlafaxin XR 225 mg / 60 % 2. Escitalopram 20 mg / 100 %

(Fortsetzung)

Tabelle 51 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien <sup>b</sup>	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis <sup>c</sup>
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>			
Clerc 1994 0600A-340-FR- GMR-21339	Stationär <i>und ambulant</i> <sup>e</sup> , Alter $\geq 18$ Diagnose: Major Depression mit Melancholie nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score $\geq 25$ auf MADRS (bei Screening und Studienbeginn), <i>Verbesserung <math>\leq 20</math> % auf MADRS zwischen Screening und Studienbeginn.</i>	Psychotherapie	1. Venlafaxin 200 mg / 53 % 2. Fluoxetin 40 mg / 50 %
Costa e Silva 1998	Ambulant, Alter 18–60 Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score $\geq 20$ auf HAMD-21 (bei Studienbeginn), Verbesserung $\leq 20$ % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie	1. Venlafaxin 75–150 mg / 20–40 % 2. Fluoxetin 20–40 mg / 25–50 %
Dierick 1996 600A1-348-FR- GMR-23765	Ambulant, <i>Alter 18–70</i> Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, Score $\geq 20$ auf HAMD-21 ( <i>bei Screening</i> und Studienbeginn), Verbesserung $\leq$ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität	1. Venlafaxin 75–150 mg / 20–40 % 2. Fluoxetin 20 mg / 25 %
Gentil 2000	Ambulant, Alter 18–55 Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score $\geq 20$ auf HAMD-21 (bei Studienbeginn), Verbesserung $\leq 20$ % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie	1. Venlafaxin 75–150 mg / 20–40 % 2. Amitriptylin 75–150 mg / 50–100 %

(Fortsetzung)

Tabelle 51 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien <sup>b</sup>	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis <sup>c</sup>
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>			
Keller 2007a Kornstein 2006 0600B-100469 GMA CSR 64337 Akutphase	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: MDD nach DSM-IV, nur Rezidiv, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score $\geq 20$ auf HAMD-17( bei Screening) und $\geq 18$ (bei Studienbeginn).	Therapieresistenz, Panikstörung und generalisierte Angststörung nach DSM IV, Suizidalität	1. Venlafaxin ER 75–300 mg / 20–80 % 2. Fluoxetin 20–60 mg / 25–75 %
Kennedy 2008	Ambulant, Alter 18–60 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score $\geq 20$ auf MADRS	Suizidalität, Therapieresistenz, Achse I Störungen (inklusive Angststörungen)	1. Venlafaxin XR 150 mg / 40 % 2. Agomelatin 50 mg / 100 %
Lemoine 2007	Ambulant, Alter 18–65 Diagnose: mittelschwere oder schwere MDD nach DSM-IV, Score $\geq 20$ auf HAMD-17	Suizidalität, Therapieresistenz, Psychotherapie, Angstsymptome	1. Venlafaxin 75-150 mg / 20–40 % 2. Agomelatin 25-50 mg / 50–100 %
McPartlin 1998	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 14 Tage Symptombdauer, Score $\geq 19$ auf MADRS (bei Studienbeginn).	Suizidalität	1. Venlafaxin XR 75 mg / 20 % 2. Paroxetin 20 mg / 25 %
Mehtonen 2000 600A-631-DE-FI	Stationär und ambulant, Alter 18–65 Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 14 Tage Symptombdauer, Score $\geq 18$ auf HAMD-21 (bei Studienbeginn), Verbesserung $\leq 20$ % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität	1. Venlafaxin 75–150 mg / 20–40 % 2. Sertralin 50–100 mg / 25–50 %
Montgomery 2004b	Ambulant, Alter 18–85 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score $\geq 18$ auf MADRS	Suizidalität, Psychotherapie	1. Venlafaxin XR 75–150 mg / 20–40 % 2. Escitalopram 10–20 mg / 50–100 %

(Fortsetzung)

Tabelle 51 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien <sup>b</sup>	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis <sup>c</sup>
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>			
Samuelian 1998 0600A-315-GMR- 18104	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score $\geq 24$ auf MADRS (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung $\leq 20$ % auf MADRS zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität, Psychotherapie	1. Venlafaxin 50–150 mg / 13–40 % 2. Clomipramin 50–150 mg / 20–60 %
Sauer 2003 0600B-100439- 10-95-Venla-GE	Ambulant, Alter 18–65 Diagnose: moderate Major Depression nach ICD-10 (F32 / 33), mindestens 14 Tage Symptombdauer, Score zwischen 20–26 auf HAMD-21 (bei Screening), Verbesserung $\leq 4$ Punkte auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität, Therapieresistenz, nicht stabile Psychotherapie	1. Venlafaxin ER 75–150 mg / 20–40 % 2. Amitriptylin ER 75–150 mg / 50–100 %
Shelton 2006	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: MDD nach DSM-IV, Ersterkrankung oder Rezidiv, Score $\geq 18$ auf HAMD-17 und Item 1 $\geq 2$ , Komorbide DSM-IV- Achse-I- und -II-Störung zugelassen, wenn Depression Primärdiagnose.	Suizidalität, Therapieresistenz	1. Venlafaxin XR 75–225 mg / 20–60 % 2. Sertralin 50–150 mg / 25–75 %
Sir 2005	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: MDD nach DSM-IV, Ersterkrankung oder Rezidiv, Score $\geq 18$ auf HAMD-17 und Item 1 $\geq 2$ (bei Screening), Komorbide DSM-IV-Achse I Störung zugelassen.	Therapieresistenz	1. Venlafaxin XR 75–225 mg / 20–60 % 2. Sertralin 50–150 mg / 25–75 %
Tylee 1997	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 14 Tage Symptombdauer, Score $\geq 19$ auf MADRS (bei Studienbeginn).	Suizidalität	1. Venlafaxin 75 mg / 20 % 2. Fluoxetin 20 mg / 25 %

(Fortsetzung)



Tabelle 51 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien <sup>b</sup>	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis <sup>c</sup>
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>			
Tzanakaki 2000	Stationär und teilstationär, Alter 18–64 Diagnose: Major Depression mit melancholischen Merkmalen nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score $\geq 25$ auf MADRS (bei Studienbeginn), Verbesserung $\leq 20$ % auf MADRS zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität	1. Venlafaxin 75–225 mg / 20–60 % 2. Fluoxetin 20–60 mg / 25–75 %
Zhang 2000	Unklar <sup>d</sup> , Alter unbegrenzt Diagnose: Depression nach DSM-IV und CCMD-II-R, Score $> 18$ auf HAMD-17.	Suizidalität	1. Venlafaxin 150–300 mg / 40–80 % 2. Amitriptylin 150–300 mg / 50–100 % <sup>d</sup>
0600A-321-GMR-18105	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Verbesserung $\leq 20$ % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität, Psychotherapie	1. Venlafaxin 25–150 mg / 7–40 % 2. Maprotilin 25–150 mg / 17–100 %
0600A-326-GMR-20004	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score $\geq 24$ auf MADRS (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung $\leq 20$ % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität, Psychotherapie	1. Venlafaxin bis 225 mg / 60 % 2. Clomipramin bis 225 mg / 90 %
600A-332-US-GMR-21989	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: Schwere Major Depression nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score $\geq 20$ auf HAMD bei Screening und Studienbeginn, Verbesserung $\leq 20$ % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	k. A.	1. Venlafaxin 150–225 mg / 40–60 % 2. Fluoxetin 20–40 mg / 25–50 %
0600A1-347-FR-NE-CSR	Ambulant Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R..	k. A.	1. Venlafaxin 150 mg (BID) / 40 % 2. Venlafaxin 150 mg (TID) / 40 % 3. Fluvoxamin 200 mg (BID) / 67 %

(Fortsetzung)

Tabelle 51 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien <sup>b</sup>	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis <sup>c</sup>
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>			
0600A1-349-NE- UK-CSR	Ambulant Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R.	k. A.	1. Venlafaxin 75–150 mg / 20–40 % 2. Paroxetin 20–40 mg / 40–80 %
0600A1_351_GE- CSR_43127	Ambulant Diagnose: MDD nach DSM-III-R.	k. A.	1. Venlafaxin 75–150 mg / 20–40 % 2. Moclobemid 300–450 mg / 50–75 %
0600-428-IT- SDC-3993	Ambulant Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 2 Wochen Symptomdauer.	k. A.	1. Venlafaxin XR 75 mg / 20 % 2. Paroxetin 20 mg / 40 %
600A-654-AU	Ambulant, Alter 18–70 Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 2 Wochen Symptomdauer, Score $\geq 20$ auf MADRS (bei Studienbeginn).	Therapieresistenz, Suizidalität	1. Venlafaxin 75–150 mg / 20–40 % 2. Fluoxetin 20–40 mg / 25–50 %
TAI-VENXR002- SDC-TRIAL-4156	Keine Angaben, Alter $\geq 18$ Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 2 Wochen Symptomdauer, Score $\geq 18$ auf HAMD-21 (bei Studienbeginn).	Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie	1. Venlafaxin ER 75 mg / 20 % 2. Fluoxetin 20 mg / 25 %
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>			
Cunningham 1994 0600A-302-US- CA-GMR-20334 (Akutphase)	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, Ersterkrankung oder Rezidiv, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score $\geq 20$ auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung $\leq 20$ % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität, Psychotherapie	1. Venlafaxin 75–200 mg / 20–53 % 2. Trazodon 150–400 mg / 38–100 % 3. Placebo

(Fortsetzung)

Tabelle 51 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien <sup>b</sup>	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis <sup>c</sup>
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>			
Lecrubier 1997 0600A1-346-UK- IT-FR-CSR-39785	Ambulant, Alter 18–65 Diagnose: Major, Minor oder intermittierende Depression nach RDC, mindestens 2 Wochen Symptombdauer, Score von 4–8 auf RTAS (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤ 30 % auf MADRS zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität, Endogener Depressionsscore von ≥ 8 auf der Newcastle Scale, Phobische Angststörung, Panikstörung oder generalisierte Angststörung nach RDC	1. Venlafaxin 75–150 mg / 20–40 % 2. Imipramin 75–150 mg / 50–100 % 3. Placebo
Nemeroff 2007 GMA-014-CSR	Ambulant, Alter ≥ 18 Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score ≥ 20 auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Therapieresistenz, Suizidalität	1. Venlafaxin IR 75–225 mg / 20–60 % 2. Fluoxetin 20–60 mg / 25–75 % 3. Placebo
Rudolph 1999 0600B1-211-US- GMR	Ambulant, Alter ≥ 18 Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score ≥ 20 auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität	1. Venlafaxin XR 75–225 mg / 20–60 % 2. Fluoxetin 20–60 mg / 25–75 % 3. Placebo
Silverstone 1999 0600B1-360-CA- GMR	Ambulant, Alter ≥ 18 Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score ≥ 20 auf HAMD-17 und Score ≥ 8 auf COVI-Skala (bei Screening und Studienbeginn; „begleitende Angst“), Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität	1. Venlafaxin XR 75–225 mg / 20–60 % 2. Fluoxetin 20–60 mg / 25–75 % 3. Placebo

(Fortsetzung)

Tabelle 51 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien <sup>b</sup>	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis <sup>c</sup>
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>			
AK130939	Ambulant, Alter 18–64 Diagnose: Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score $\geq 18$ auf HAMD-17 (bei Screening und Studienbeginn), <i>Ersterkrankung oder Rezidiv, mindestens 8 Wochen Symptombdauer, Verbesserung oder Verschlechterung <math>\leq 25</math> % auf HAMD-17 zwischen Screening und Studienbeginn, CGI-S <math>\geq 4</math> bei Screening und Studienbeginn.</i>	<i>Therapieresistenz, Suizidalität, instabile Psychotherapie</i>	1. Venlafaxin XR 75–150 mg / 20–40 % 2. Bupropion XL 150–300 mg / 50–100 % 3. Placebo
WXL101497	Ambulant, Alter 18–64 Diagnose: Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score $\geq 18$ auf HAMD-17 (bei Screening und Studienbeginn), <i>Ersterkrankung oder Rezidiv, mindestens 8 Wochen Symptombdauer, Verbesserung oder Verschlechterung <math>\leq 25</math> % auf HAMD-17 zwischen Screening und Studienbeginn, CGI-S <math>\geq 4</math> bei Screening und Studienbeginn.</i>	<i>Therapieresistenz, Suizidalität, instabile Psychotherapie</i>	1. Venlafaxin XR 75–150 mg / 20–40 % 2. Bupropion XL 150–300 mg / 50–100 % 3. Placebo
0600B-367-EU GMR-25782	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: <i>Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score <math>\geq 20</math> auf HAMD (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung <math>\leq 20</math> % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.</i>	<i>Suizidalität</i>	1. Venlafaxin ER 75 mg / 20 % 2. Venlafaxin ER 150 mg / 40 % 3. Paroxetin 20 mg / 40 % 4. Placebo
0600A1-372-US GMR-32822	Ambulant, Alter 18–65 Diagnose: <i>MDD nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score <math>\geq 26</math> auf MADRS (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung <math>\leq 15</math> % auf MADRS zwischen Screening und Studienbeginn.</i>	<i>Suizidalität</i>	1. Venlafaxin 200–375 mg / 53–100 % 2. Fluoxetin 40–80 mg / 50–100 % 3. Placebo

(Fortsetzung)

Tabelle 51 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien <sup>b</sup>	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis <sup>c</sup>
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>			
0600C1-402-US- CA-CSR-48579	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score $\geq 20$ auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung $\leq 20$ % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität	1. Venlafaxin ER 75–300 mg / 20–80 % 2. Sertralin 50–200 mg / 25–100 % 3. Placebo
GMA-016-CSR	Stationär oder ambulant <sup>e</sup> , Alter $\geq 18$ Diagnose: Major Depression mit melancholischen Symptomen nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score $\geq 24$ auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung $\leq 20$ % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität	1. Venlafaxin 375 mg / 100 % 2. Fluoxetin 80 mg / 100 % 3. Placebo
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>			
Corya 2006	Unklar, Alter $\geq 18$ Offene Behandlungsphase: Diagnose: MDD ohne psychotische Symptome nach DSM-IV, Ersterkrankung oder Rezidiv, CGI-S $\geq 4$ (bei Visite 1 und 2), Therapieresistenz zu SSRI. Taperphase: Verbesserung $< 30$ % auf MADRS in 7 Wochen offener Behandlung mit Venlafaxin, keine psychotischen Symptome (Positivitems BPRS $< 3$ ).	Suizidalität	1. Venlafaxin 75–375 mg / 20–100 % 2. Fluoxetin 25 oder 50 mg / 31, 63 % 3. Olanzapin / Fluoxetin- Kombinationstherapie (OFC) (4 verschiedene Dosierungen) 4. „Pseudoplacebo“ (subklinische OFC Dosierung) 5. Olanzapin 6 oder 12 mg
0600B-671-UK	Ambulant und stationär, Alter 18–65 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score $\geq 20$ auf HAMD-21, Verbesserung $\leq 20$ % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn, Therapieresistenz zu SSRI.	Suizidalität, Therapieresistenz zu Testsubstanzen	1. Venlafaxin ER 75–300 mg / 20–80 % 2. Citalopram 20–60 mg / 33–100 %

(Fortsetzung)

Tabelle 51 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien <sup>b</sup>	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis <sup>c</sup>
<b>ältere Patienten</b>			
Allard 2004 4229-SW-CSR- 36951	Ambulant, Alter $\geq 65$ Jahre Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score $\geq 20$ auf MADRS, Verbesserung $\leq 20$ % auf MADRS zwischen Screening und Studienbeginn, MMSE $\geq 24$ .	Suizidalität, <i>Therapieresistenz</i>	1. Venlafaxin ER 75–150 mg / 20–40 % 2. Citalopram 20–30 mg / 50–75 %
De Vasconcelos Cunha 2007	Ambulant, Alter $\geq 60$ Diagnose: MDD nach DSM-IV und Cornell-Skala für Depression bei Demenz, leichte oder mittelschwere Demenz nach DSM-IV, Score zwischen 10 und 24 auf MMSE.	Suizidalität	1. Venlafaxin IR 37,5–131,25 mg / 10–35 % 2. Placebo
Kok 2007	Stationär, Alter $\geq 60$ Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score $\geq 20$ auf MADRS.	Therapieresistenz	1. Venlafaxin ER 75–375 mg / 20–100 % 2. Nortriptylin 75–200 mg / 33–89 %
Mahapatra 1997	Ambulant, stationär und teilstationär, Alter 64–87 Diagnose: MDD nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score $\geq 18$ auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung $\leq 30$ % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn, MMSE $> 23$ (bei Screening)	Psychotherapie, <i>Suizidalität</i>	1. Venlafaxin 50–150 mg / 13–40 % 2. Dosulepin 50–150 mg / 22–67 % <sup>f</sup>
Schatzberg 2006 GMA_015_CSR	Ambulant, Alter $\geq 65$ Jahre Diagnose: MDD nach DSM-IV, Ersterkrankung oder Rezidiv, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score $\geq 20$ auf HAMD-21 ( <i>bei Screening und Studienbeginn</i> ), MMSE $\geq 18$ , Verbesserung $\leq 20$ % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität	1. Venlafaxin IR 75–225 mg / 20–60 % 2. Fluoxetin 20–60 mg / 33–100 % 3. Placebo

(Fortsetzung)

Tabelle 51 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien <sup>b</sup>	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis <sup>c</sup>
<b>ältere Patienten (Fortsetzung)</b>			
Smeraldi 1998	Ambulant, stationär u. teilstationär, Alter $\geq 65$ Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score $\geq 24$ auf MADRS und $\geq 23$ auf MMSE, Verbesserung $< 20\%$ auf MADRS zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität, Psychotherapie	1. Venlafaxin 75–150 mg / 20–40 % 2. Clomipramin 50–100 mg / 20–40 % <sup>f</sup> 3. Trazodon 150–300 mg / 38–75 % <sup>f</sup>
Trick 2004	Ambulant, Alter $\geq 60$ Diagnose: moderate MDD nach DSM-IV, Ersterkrankung oder Rezidiv, mindestens 2 Wochen Symptombdauer, Score $> 19$ auf MADRS	Therapieresistenz, Suizidalität	1. Venlafaxin IR 75 mg / 20 % 2. Dosulepin 75 mg / 33 %
<b>Rückfallprävention</b>			
Simon 2004 0600B1-370_US 12- 9.1 CSR-36951 (Erhaltungsphase)	<i>Ambulant</i> , Alter $\geq 18$ Diagnose (Akutphase): MDD nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score $\geq 20$ auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung $\leq 20\%$ auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn. Diagnose (,Erhaltungsphase'): Score $\leq 10$ auf HAMD-21 und CGI-S $\leq 3$ nach 8 Wochen Akutphase; <i>nicht diagnosespezifische Ein- und Ausschlusskriterien der Akutphase.</i>	Suizidalität	1. Venlafaxin XR 75–225 mg / 20–60 % 2. Placebo

(Fortsetzung)

Tabelle 51 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien <sup>b</sup>	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis <sup>c</sup>
<b>Rezidivprophylaxe</b>			
Keller 2007b Kornstein (Methodik) 0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase B)	Ambulant, Alter $\geq 18$ Einschlusskriterien für die Akutphase s. Keller 2007a Diagnose (Genesungsphase B): Ansprechen oder Remission am Ende der Genesungsphase A. Definition Ansprechen / Remission: Score $\leq 12$ auf HAMD-17 und 50 % HAMD-17 Reduktion / Score $\leq 7$ auf HAMD-17.	S. Keller 2007a für Ausschlusskriterien in der Akutphase	1. Venlafaxin ER 75–300 mg / 20–80 % 2. Placebo
Kocsis 2007 Kornstein (Methodik) 0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase A)	Ambulant, Alter $\geq 18$ Einschlusskriterien für die Akutphase s. Keller 2007a Diagnose (Genesungsphase A): Ansprechen oder Remission am Ende der 6-monatigen Erhaltungsphase.	S. Keller 2007a für Ausschlusskriterien in der Akutphase	1. Venlafaxin ER 75–300 mg / 20–80 % 2. Placebo
Montgomery 2004a 0600A1-335-EU-US- CSR (Genesungsphase)	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose (Akutphase + Kontinuation): Major Depression nach DSM-III-R, nur Rezidiv, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score $\geq 20$ auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung $\leq 20$ % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn. Diagnose (Genesungsphase): Score $\leq 12$ auf HAMD-21 nach 8 Wochen Akutphase, danach andauernd Score $< 20$ mit nicht mehr als 2 HAMD-21 Scores $> 10$ und CGI-S $< 4$ (alle bis zum Ende der Kontinuation nach 6 Monaten).	Psychiatrische Begleiterkrankungen nach DSM-III-R (Angst nicht ausgenommen)	1. Venlafaxin IR 100–200 mg / 27–53 % 2. Placebo

(Fortsetzung)



Tabelle 51 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.*

a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Behandlungsart, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, Symptombdauer, Altersbeschränkung und Informationen zu Rezidiv und / oder Ersterkrankung.

b: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Therapieresistenz, Suizidalität, Psychotherapie / nicht stabile Psychotherapie und Angstsymptomatik.

c: Berechnet anhand der maximal in Deutschland zugelassenen Tagesdosis (Quelle: relevante Fachinformationen)

d: Information über stationären oder ambulanten Status der Patienten war der Publikation nicht zu entnehmen. Für die Berechnung der Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis wurde der Referenzwert für stationäre Therapie verwendet.

e: Ambulante Behandlung nach vorherigem Ansprechen auf die Therapie

f: Es wurden stationäre und ambulante Patienten in die Studie eingeschlossen. Für die Berechnung der Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis wurde der Referenzwert für ambulante Therapie verwendet.

BID: 2-mal täglich Dosierungsschema, BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale, CCMD: Chinese Classification of Mental Disorders, CGI: Clinical Global Impressions Scale, DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, ICD: International Classification of Diseases, IR: immediate release, k. A.: keine Angabe, M: Monate, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MDD: Major Depressive Disorder, MMSE: Mini Mental State Examination, n. g.: nicht genannt, ODT: orally disintegrating tablets, OROS: oral controlled release, RCT: Randomized Controlled Trial / Randomisierte kontrollierte Studie, RDC: Research Diagnostic Criteria, RTAS: Raskin Scale / Raskin Three-Area Severity of Depression Scale, s.: siehe, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TID: 3-mal täglich Dosierungsschema W: Wochen, XL / XR / ER: extended release

## **Charakteristika der Studienpopulation**

Das Durchschnittsalter der Patienten, bezogen auf die einzelnen Studienarme, lag zwischen 35 und 59 Jahren, für die Studien an älteren Patienten zwischen 71 und 78 Jahren. Etwa zwei Drittel der Studienteilnehmer in den Studien waren Frauen. In einigen Studien war der Anteil der Frauen in den Behandlungsgruppen nicht vergleichbar. Da diese Ungleichverteilung bezogen auf die Komparatoren jeweils nur in einzelnen Studien auftrat, wird nicht von einer relevanten Verzerrung ausgegangen.

Legt man zur Beurteilung der Durchschnittsscores des HAMD-17 zu Studienbeginn eine gängige Schweregradeinteilung zugrunde (leichte Depression bei Scores zwischen 9 und 16, mittelschwere Depression bei Scores zwischen 17 und 24 und schwere Depression bei Scores über 24 [77]), so lagen die Studienteilnehmer zu Studienbeginn bei 10 der 30 Akuttherapiestudien im HAMD-17 im Bereich der mittelschweren Depression, bezogen auf die einzelnen Studienarme. Die Teilnehmer der restlichen 20 Studien wiesen höhere mittlere HAMD-17-Werte (z. T. in nur einem Dosisarm) auf und hatten damit im Durchschnitt einen höheren Schweregrad der Depression. Ein noch deutlicheres Bild ergab sich bei der Betrachtung der MADRS-Scores zu Studienbeginn (Scores zwischen 13 und 21 bei leichter Depression, zwischen 22 und 28 bei mittelschwerer Depression und über 28 bei schwerer Depression [77]). Bei den insgesamt 50 Studien mit relevanten Werten erreichten 38 Studien im Mittel den Bereich der schweren Depression. Alle weiteren Studienpopulationen zeigten eine mittelschwere Ausprägung zu Studienbeginn. Insgesamt ließ sich somit ein eher schwer erkranktes Patientenkollektiv in den Studien zur Akuttherapie erkennen.

Die Prozentanzahl der Studienabbrecher variierte zum Teil erheblich, lag jedoch bei den meisten Studien zwischen 20 und 40 %. Auch bezogen auf die Vergleichsgruppen innerhalb der einzelnen Studien variierte die Anzahl der Studienabbrecher zum Teil erheblich. Im Rahmen einer Qualitätsbewertung der Studien wurde geprüft, ob adäquate statistische Verfahren eingesetzt wurden, um Verzerrungen der Ergebnisse durch unterschiedliche Raten von Studienabbrechern zu minimieren. War das nicht der Fall, wurde die entsprechende Studie als grob mangelhaft bewertet (siehe 5.3.1.2). Durch eine Sensitivitätsanalyse wurde die Robustheit der Schlussfolgerungen des Berichts bezüglich der Studienqualität geprüft (siehe 5.3.4).

Die anderen Charakteristika der Populationen innerhalb der jeweiligen Studien erschienen relativ ausgeglichen und somit als gute Basis für die Vergleichbarkeit der Gruppenergebnisse.

Tabelle 52: Charakterisierung der Studienpopulationen (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] <sup>b</sup>	Ge- schlecht w [%]	HAMD-17 zu Studien- beginn <sup>b</sup>	MADRS zu Studien- beginn <sup>b</sup>	Studien- Abbre- cher N (%)
<b>Akutstudien</b>						
<b>lediglich placebokontrolliert</b>						
Cunningham 1997						
Venlafaxin XR 75–150 mg	97 <sup>c</sup>	40 (11)	62	24,5 (n. g.)	26,7 (n. g.)	28 (29)
Venlafaxin IR 75–150 mg	96 <sup>c</sup>	43 (12)	68	24,2 (n. g.)	26,4 (n. g.)	38 (40)
Placebo	100 <sup>c</sup>	40 (10)	59	24,9 (n. g.)	26,6 (n. g.)	41 (41)
Khan 1998						
Venlafaxin 75 mg	96 <sup>c</sup>	43 (n. g.)	68	24,4 <sup>d</sup> (n. g.)	28,2 (n. g.)	45 (47)
Venlafaxin 150 mg	96 <sup>c</sup>	40 (n. g.)	67	24,4 <sup>d</sup> (n. g.)	28,0 (n. g.)	45 (47)
Venlafaxin 200 mg	94 <sup>c</sup>	44 (n. g.)	61	24,8 <sup>d</sup> (n. g.)	28,6 (n. g.)	50 (53)
Placebo	98 <sup>c</sup>	40 (n. g.)	60	25,0 <sup>d</sup> (n. g.)	28,9 (n. g.)	44 (45)
Mendels 1993						
Venlafaxin 50–75 mg	76	38 (19–61) <sup>e</sup>	70	25,4 (3,5) <sup>d</sup>	28,9 (5,9)	19 (25)
Venlafaxin 150–200 mg	79	39 (19–64) <sup>e</sup>	61	25,6 (4,2) <sup>d</sup>	29,8 (6,1)	17 (22)
Placebo	78	38 (18–64) <sup>e</sup>	69	25,4 (3,6) <sup>d</sup>	28,8 (5,1)	24 (31)
Rudolph 1998						
Venlafaxin 75 mg	89	44 (22–64) <sup>e</sup>	42	25,9 <sup>d</sup> (n. g.)	30,1 (n. g.)	39 (44)
Venlafaxin 225 mg	89	44 (21–65) <sup>e</sup>	46	25,9 <sup>d</sup> (n. g.)	29,3 (n. g.)	44 (49)
Venlafaxin 325 mg	88	43 (23–64) <sup>e</sup>	36	25,1 <sup>d</sup> (n. g.)	29,3 (n. g.)	43 (49)
Placebo	92	42 (19–64) <sup>e</sup>	32	25,3 <sup>d</sup> (n. g.)	29,1 (n. g.)	38 (41)
Schweizer 1994						
Venlafaxin 75–225 mg	73 <sup>c</sup>	41 (13)	71	25,5 (3,4) <sup>d</sup>	30,0 (6,2)	26 (36)
Placebo	78 <sup>c</sup>	42 (12)	67	24,6 (2,9) <sup>d</sup>	29,5 (5,5)	21 (27)
Thase 1997						
Venlafaxin XR 75–225 mg	95	40 (11)	63	25 (n. g.)	28 (n. g.)	26 (27)
Placebo	102	42 (12)	60	24 (n. g.)	28 (n. g.)	41 (40)
0600C1-217-US-CSR-45150						
Venlafaxin ER 75–225 mg	132	39 (13)	67	n. g.	n. g.	30 (23)
Placebo	97	41 (13)	60	n. g.	n. g.	28 (29) <sup>f</sup>
600A-303-US						
Venlafaxin 75–225 mg	79	39 (22–65) <sup>e</sup>	70	23,6 <sup>d</sup> (n. g.)	28,7 (n. g.)	31 (39) <sup>g</sup>
Placebo	80	38 (21–73) <sup>e</sup>	68	24,6 <sup>d</sup> (n. g.)	28,8 (n. g.)	24 (30) <sup>g</sup>
0600A1-343-GMR-25304						
Venlafaxin 150 mg	69	40 (21–67) <sup>e</sup>	77	n. g.	n. g.	24 (35)
Venlafaxin 225 mg	70	37 (18–72) <sup>e</sup>	74	n. g.	n. g.	30 (43)
Placebo	71	39 (21–61) <sup>e</sup>	73	n. g.	n. g.	26 (37)

(Fortsetzung)

Tabelle 52 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] <sup>b</sup>	Ge- schlecht w [%]	HAMD-17 zu Studien- beginn <sup>b</sup>	MADRS zu Studien- beginn <sup>b</sup>	Studien- abbre- cher N (%)
<b>lediglich placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>						
<i>0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642</i>						
<i>Venlafaxin ER 225–375 mg</i>	<i>180</i>	<i>45 (13)</i>	<i>59</i>	<i>26,6 (5,3)<sup>h</sup></i>	<i>34,6 (4,5)</i>	<i>55 (31)</i>
<i>Placebo</i>	<i>68</i>	<i>43 (12)</i>	<i>62</i>	<i>26,0 (5,2)<sup>h</sup></i>	<i>33,8 (3,5)</i>	<i>25 (38)</i>
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>						
Alves 1999						
Venlafaxin 75–150 mg	40	45 (12)	93	27,9 (5,2)	31,2 (6,8)	10 (25)
Fluoxetin 20–40 mg	47	42 (12)	91	26,9 (3,9)	29,8 (5,8)	9 (19)
Benkert 1996						
Venlafaxin 150 mg	85	49 (12)	69	30,6 (6,3) <sup>d</sup>	36,8 (6,2)	21 (25)
Imipramin 200 mg	82	46 (12)	67	28,8 (6,6) <sup>d</sup>	35,9 (5,7)	31 (38)
Benkert 2006						
Venlafaxin XR 225 mg	115 <sup>i</sup>	n. g.	n. g.	24,9 (2,9)	n. g.	47 (41) <sup>g</sup>
Mirtazapin ODT 45 mg	127 <sup>i</sup>	n. g.	n. g.	24,6 (2,8)	n. g.	39 (31) <sup>g</sup>
Bielski 2004						
Venlafaxin XR 225 mg	100 <sup>c</sup>	38 (12)	47	27,4 (4,5)	30,0 (5,0)	34 (34)
Escitalopram 20 mg	98 <sup>c</sup>	37 (12)	69	28,6 (4,1)	30,7 (4,6)	26 (27)
Clerc 1994						
Venlafaxin 200 mg	34	49 (16)	68	29,3 (5,3)	35,3 (5,5)	6 (18)
Fluoxetin 40 mg	34	54 (16)	68	29,7 (4,2)	35,7 (5,0)	12 (35)
Costa e Silva 1998						
Venlafaxin 75–150 mg	196	41 (11)	80	30,4 (6,2)	33,9 (6,0)	29 (15)
Fluoxetin 20–40mg	186	40 (10)	77	29,7 (5,3)	33,8 (5,6)	18 (10)
Dierick 1996						
Venlafaxin 75–150 mg	153	44 (13)	65	27,0 (4,2)	30,6 (5,9)	38 (25)
Fluoxetin 20 mg	161	43 (13)	64	26,6 (4,1)	30,1 (6,4)	40 (25)
Gentil 2000						
Venlafaxin 75–150 mg	57 <sup>c</sup>	38 (10)	80	23,9 (3,0) <sup>d</sup>	25,6 (5,2)	9 (16)
Amitriptylin 75–150 mg	59 <sup>c</sup>	39 (9)	81	24,5 (3,2) <sup>d</sup>	24,9 (6,0)	7 (12)
Keller 2007a						
Akutphase						
Venlafaxin ER 75–300 mg	821	40 (12)	65	22,6 (3,1)	Nicht verwendet	291 (35)
Fluoxetin 20–60 mg	275	40 (12)	61	23,0 (3,2)		90 (33)
Kennedy 2008						
Venlafaxin XR 150 mg	140	Gesamt:	Gesamt:	Nicht verwendet	27,9 (4,5)	n. g.
Agomelatin 50 mg	137	41 (10)	72		27,9 (4,1)	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 52 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] <sup>b</sup>	Ge- schlecht w [%]	HAMD-17 zu Studien- beginn <sup>b</sup>	MADRS zu Studien- beginn <sup>b</sup>	Studien- abbre- cher N (%)
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>						
Lemoine 2007						
Venlafaxin 75–150 mg	167	40 (10)	67	26,0 (3,3)	Nicht	36 (22) <sup>g</sup>
Agomelatin 25–50 mg	165	41 (11)	75	25,9 (3,2)	verwendet	15 (9) <sup>g</sup>
McPartlin 1998						
Venlafaxin XR 75 mg	183	45 (15)	68	23 (4)	29 (5)	47 (26)
Paroxetin 20 mg	178	44 (14)	69	23 (4)	29 (5)	52 (29)
Mehtonen 2000						
Venlafaxin 75–150 mg	75	44 (11)	65	25,5 (3,5) <sup>d</sup>	27,8 (6,0)	16 (21)
Sertraline 50–100 mg	72	41 (11)	67	25,8 (4,5) <sup>d</sup>	28,1 (5,1)	12 (17)
Montgomery 2004b						
Venlafaxin XR 75–150 mg	145	47 (14)	71	20,4 (5,8)	29,0 (5,4)	21 (14) <sup>g,j</sup>
Escitalopram 10–20 mg	148	49 (15)	73	19,9 (5,7)	28,7 (5,0)	23 (16) <sup>g,j</sup>
Samuelian 1998						
Venlafaxin 50–150 mg	52	47 (12)	73	28 (7) <sup>d</sup>	33 (7)	18 (35)
Clomipramin 50–150 mg	50	47 (11)	58	27 (7) <sup>d</sup>	33 (7)	18 (36)
Sauer 2003						
Venlafaxin ER 75–150 mg	80	49 (11)	67	23,6 (1,7)	Nicht	18 (23) <sup>g</sup>
Amitriptylin ER 75–150 mg	80	46 (11)	69	23,6 (1,8)	verwendet	18 (23) <sup>g</sup>
Shelton 2006						
Venlafaxin XR 75–225 mg	78	37 (12)	61	22,4 (2,9)	Nicht	11 (14)
Sertralin 50–150 mg	82	41 (12)	46	22,1 (2,9)	verwendet	19 (23)
Sir 2005						
Venlafaxin XR 75–225 mg	84	37 (12)	67	23,5 (4,4)	Nicht	25 (30)
Sertraline 50–150 mg	79	37 (14)	72	23,4 (4,4)	verwendet	13 (17)
Tylee 1997						
Venlafaxin 75 mg	171	44 (14)	68	22,4 (5,0) <sup>h</sup>	27,8 (5,3)	47 (27)
Fluoxetin 20 mg	170	46 (14)	75	22,5 (4,4) <sup>h</sup>	29,3 (5,2)	46 (27)
Tzanakaki 2000						
Venlafaxin 75–225 mg	55	47 (11)	75	27,8 (5,6) <sup>d</sup>	36,4 (7,2)	12 (22)
Fluoxetin 20–60 mg	54	49 (10)	83	27,1 (5,6) <sup>d</sup>	37,0 (7,2)	12 (22)
Zhang 2000						
Venlafaxin max. 300 mg	20	37 (10)	70	27,1 (5,0) <sup>h</sup>	Nicht	keine
Amitriptylin max. 300 mg	20	40 (14)	55	30,3 (6,6) <sup>h</sup>	verwendet	
0600A-321-GMR-18105						
Venlafaxin 25–150 mg	64	47 (12)	58	30 (5)	32 (8)	5 (8)
Maprotilin 25–150 mg	65	43 (11)	66	30 (5)	32 (7)	14 (22)

(Fortsetzung)

Tabelle 52 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] <sup>b</sup>	Ge- schlecht w [%]	HAMD-17 zu Studien- beginn <sup>b</sup>	MADRS zu Studien- beginn <sup>b</sup>	Studien- abbre- cher N (%)
<i>0600A-326-GMR-20004</i> Venlafaxin bis 225 mg Clomipramin bis 225 mg	60 61	48 (13) 51 (14)	66 82	27,1 (6,8) <sup>h</sup> 26,4 (7,1) <sup>h</sup>	33,6 (6,8) 33,8 (7,2)	23 (38) <sup>gq</sup> 12 (20) <sup>gq</sup>
<i>0600A-332-US-GMR-21989</i> Venlafaxin 50–225 mg Fluoxetin 20–40 mg	27 24	35 (19–53) <sup>e</sup> 39 (22–62) <sup>e</sup>	71 78	23,6 (n. g.) 23,0 (n. g.)	29,3 (n. g.) 28,4 (n. g.)	8 (30) 6 (25)
<i>0600A1-347-FR-NE-CSR</i> Venlafaxin 150 mg (BID) Venlafaxin 150 mg (TID) Fluvoxamin 200 mg	31 32 29	45 (14) 45 (14) 40 (11)	68 53 66	24,6 (4,1) <sup>h</sup> 25,2 (4,2) <sup>h</sup> 24,8 (4,7) <sup>h</sup>	31,0 (4,9) 30,4 (3,3) 30,9 (5)	6 (19) 7 (22) 9 (31)
<i>0600A1-349-NE-UK-CSR</i> Venlafaxin 75–150 mg Paroxetin 20–40 mg	82 85	40 (12) 40 (12)	65 69	26,6 (5,1) <sup>h</sup> 26,5 (5,3) <sup>h</sup>	32,0 (4,9) 31,9 (4,5)	28 (34) 24 (28)
<i>0600A1_351_GE-CSR_43127</i> Venlafaxin 75–150 mg Moclobemid 300–450 mg	69 73	59 (15) 56 (15)	70 68	29,5 (6,8) 29,5 (7,3)	31,2 (4,3) 31,0 (5,1)	4 (6) 4 (5)
<i>0600-428-IT-SDC-3993</i> Venlafaxin XR 75 mg Paroxetin 20 mg	58 56	47 (12) 44 (12)	74 80	31,5 (6,1) 28,0 (7,5)	31,5 (6,1) 31,3 (6,0)	10 (17) 10 (18)
<i>600A-654-AU</i> Venlafaxin 75–150 mg Fluoxetin 20–40 mg	131 135	41 (12) 40 (13)	66 74	24,3 (5,5) <sup>h</sup> 24,2 (5,0) <sup>h</sup>	31,4 (5,8) 32,4 (5,9)	55 (42) 43 (32)
<i>TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156</i> Venlafaxin ER 75 mg Fluoxetin 20 mg	33 33	49 (13) 46 (16)	63 61	26,1 (4,5) <sup>d</sup> 25,5 (5,4) <sup>d</sup>	31,8 (7,5) 30,6 (7,1)	13 (39) <sup>g</sup> 14 (42) <sup>g</sup>
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>						
<i>Cunningham 1994</i> Venlafaxin 75–200 mg Trazodon 150–400 mg Placebo	72 77 76	42 (18-71) <sup>e</sup> 39 (19-70) <sup>e</sup> 41 (19-74) <sup>e</sup>	62 69 67	25,0 (n. g.) 24,7 (n. g.) 24,4 (n. g.)	28,0 (n. g.) 27,9 (n. g.) 27,4 (n. g.)	21 (29) 28 (36) 27 (36)
<i>Lecrubier 1997</i> Venlafaxin 75–150 mg Imipramin 75–150 mg Placebo	78 75 76	38 (11) 41 (10) 41 (12)	71 68 63	Nicht verwendet	24,9 (6,4) 24,4 (6,4) 24,2 (5,7)	23 (29) 23 (31) 19 (25)
<i>Nemeroff 2007</i> Venlafaxin IR 75–225 mg Fluoxetin 20–60 mg Placebo	102 104 102	40 (11) 38 (12) 40 (12)	65 69 56	23,5 (3,2) <sup>d</sup> 23,7 (3,2) <sup>d</sup> 23,7 (3,3) <sup>d</sup>	26,9 (5,3) 26,9 (4,5) 27,8 (5,1)	24 (24) 19 (18) 24 (24)

(Fortsetzung)

Tabelle 52 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] <sup>b</sup>	Ge- schlecht w [%]	HAMD-17 zu Studien- beginn <sup>b</sup>	MADRS zu Studien- beginn <sup>b</sup>	Studien- abbre- cher N (%)
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>						
<b>Rudolph 1999</b>						
Venlafaxin XR 75–225 mg	100	40 (11)	73	25,3 (3,7) <sup>d</sup>	28,2 (6,2)	n. g. (19)
Fluoxetin 20–60 mg	103	40 (13)	69	25,5 (3,3) <sup>d</sup>	29,1 (5,6)	n. g. (28)
Placebo	98	40 (12)	64	25 <sup>k</sup> (3,7) <sup>d</sup>	28,5 (5,7)	n. g. (21)
<b>Silverstone 1999</b>						
Venlafaxine 75–225 mg	128	41 (12)	63	27,6 (5,1)	Nicht verwendet	37 (29)
Fluoxetin 20–60 mg	121	43 (11)	60	27,0 (4,6)		32 (26)
Placebo	119	42(11)	57	27,1 (4,5)		48 (40)
<b>AKI30939</b>						
Venlafaxin XR 75–150 mg	198	44 (12)	68	27,0 (4,6) <sup>l</sup>	30,1 (5,1)	46 (23)
Bupropion XL 150–300 mg	204	46 (12)	63	26,3 (5,3) <sup>l</sup>	30,6 (4,8)	44 (22)
Placebo	189	45 (11)	67	26,7 (5,1) <sup>l</sup>	30,6 (5,2)	41 (22)
<b>WXL101497</b>						
Venlafaxin XR 75–150 mg	189	43 (11)	68	26,6 (4,9) <sup>l</sup>	30,0 (4,6)	23 (12)
Bupropion XL 150–300 mg	188	42 (12)	74	26,9 (4,6) <sup>l</sup>	30,4 (4,5)	33 (18)
Placebo	199	42 (12)	72	26,6 (4,9) <sup>l</sup>	30,4 (4,8)	30 (15)
<b>0600B-367-EU GMR-25782</b>						
Venlafaxin ER 75 mg	83	45 (13)	70	26,5 (4,7)	29,7 (6,5)	17 (20)
Venlafaxin ER 150 mg	82	45 (11)	65	27,1 (4,3)	30,6 (6,3)	29 (35)
Paroxetin 20 mg	81	48 (12)	54	26,1 (3,8)	29,4 (5,3)	28 (35)
Placebo	83	45 (12)	69	26,6 (3,9)	29,9 (5,6)	24 (29)
<b>0600A1-372-US-GMR-32822</b>						
Venlafaxin 200–375 mg	156	40 (10)	64	24,3 (4,3) <sup>h</sup>	31,3 (3,8)	43 (28)
Fluoxetin 40–80 mg	158	38 (10)	66	24,8 (3,6) <sup>h</sup>	31,4 (4,1)	37 (24)
Placebo	153	39 (11)	60	24,4 (4,0) <sup>h</sup>	31,8 (4,1)	44 (29)
<b>0600C1-402-US-CA-CSR-48579</b>						
Venlafaxin ER 75–300 mg	295	39 (14)	59	23,0 (n. g.)	29,1 (n. g.)	92 (31)
Sertralin max 50–200 mg	293	40 (12)	60	23,3 (n. g.)	28,6 (n. g.)	95 (32)
Placebo	100	39 (12)	64	23,1 (n. g.)	29,5 (n. g.)	32 (32)
<b>GMA-016-CSR</b>						
Venlafaxin 375 mg	95	42 (18–82) <sup>e</sup>	48	29,9 (4,0) <sup>m</sup>	32,4 (5,3) <sup>m</sup>	28 (29)
Fluoxetin 80 mg	99	38 (18–72) <sup>e</sup>	69	29,5 (4,0) <sup>m</sup>	32,0 (6,4) <sup>m</sup>	23 (23)
Placebo	95	40 (19–76) <sup>e</sup>	64	29,4 (3,7) <sup>m</sup>	33,3 (5,2) <sup>m</sup>	26 (27)
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>						
<b>Corya 2006</b>						
Venlafaxin 75–375 mg	59	44 (11,3)	78	Nicht verwendet	30,0 (5,2)	15 (25)
Fluoxetin 25 oder 50 mg	60	45 (10,3)	72		31,5 (6,2)	12 (20)

(Fortsetzung)

Tabelle 52 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] <sup>b</sup>	Ge- schlecht w [%]	HAMD-17 zu Studien- beginn <sup>b</sup>	MADRS zu Studien- beginn <sup>b</sup>	Studien- abbre- cher N (%)
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung (Fortsetzung)</b>						
<i>0600B-671-UK</i>						
Venlafaxin ER 75–300 mg	200	42 (11)	69	28,6 (5,7) <sup>d</sup>	30,8 (5,7)	49 (25)
Citalopram 20–60 mg	206	43 (11)	64	28,8 (5,4) <sup>d</sup>	30,9 (6,1)	43 (21)
<b>Studien mit älteren Patienten</b>						
Allard 2004						
Venlafaxin 75–150 mg	76	74 (6)	79	Nicht verwendet	27,6 (3,6)	17 (22) <sup>g</sup>
Citalopram 20–30 mg	75	73 (6)	80		27,0 (3,6)	16 (21) <sup>g</sup>
De Vasconcelos Cunha 2007						
Venlafaxin IR 37,5–131,25 mg	14	78 (7)	86	Nicht verwendet	24,5 (9,1)	6 (43) <sup>g</sup>
Placebo	17	78 (6)	65		24,5 (5,3)	3 (18) <sup>g</sup>
Kok 2007 (+ Letter zu Cardiovascular effects)						
Venlafaxin ER 75–375 mg	40	72 (7)	68	25,0 (5,2)	32,9 (6,4)	5 (13) <sup>g</sup>
Nortriptylin 75–200 mg	41	73 (8)	78	23,8 (5,3)	32,9 (6,0)	8 (20) <sup>g</sup>
Mahapatra 1997						
Venlafaxin 50–150 mg	44	74 (6)	67	29 (6)	30 (8)	9 (20)
Dosulepin 50–150 mg	48	74 (5)	74	27 (5)	28 (7)	7 (15)
Schatzberg 2006						
Venlafaxin IR 75–225 mg	104	71 (5,0) <sup>m</sup>	56	24 (3,6) <sup>m</sup>	26 (5,8) <sup>m</sup>	37 (36)
Fluoxetin 20–60 mg	100	71 (4,9) <sup>m</sup>	45	24 (3,2) <sup>m</sup>	27 (5,7) <sup>m</sup>	30 (30)
Placebo	96	71 (5,2) <sup>m</sup>	46	23 (3,0) <sup>m</sup>	27 (5,3) <sup>m</sup>	23 (24)
Smeraldi 1998						
Venlafaxin 75–150 mg	55	72 (6)	67	28,2 (5,7) <sup>d</sup>	31,2 (5,1)	20 (36)
Clomipramin 50–100 mg	58	71 (5)	79	28,2 (5,2) <sup>d</sup>	31,5 (4,7)	18 (31)
Trazodon 150–300 mg	57	71 (6)	77	27,5 (5,9) <sup>d</sup>	31,1 (5,1)	26 (46)
Trick 2004						
Venlafaxin IR 75 mg	45	72 (7)	69	21,6 (0,7) <sup>n</sup>	27,4 (5,3)	20 (44)
Dosulepin 75 mg	43	71 (6)	72	21 (0,7) <sup>n</sup>	25,4 (4,3)	14 (33)
<b>Rückfallprävention</b>						
Simon 2004						
Venlafaxin XR 75–225 mg	161 <sup>o</sup>	43 (10)	65	6,5 (2,9) <sup>d</sup>	7,4 (4,6)	82 (51)
Placebo	157 <sup>o</sup>	41 (11)	63	6,4 (3,0) <sup>d</sup>	7,2 (4,7)	115 (73)
<b>Rezidivprophylaxe</b>						
Keller 2007a <i>Genesungsphase B</i>						
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	45 (11)	60	4,8 (2,6)	Nicht verwendet	12 (28)
Placebo	40	43 (10)	70	4,1 (3,7)		25 (63)

(Fortsetzung)



Tabelle 52 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] <sup>b</sup>	Ge- schlecht w [%]	HAMD-17 zu Studien- beginn <sup>b</sup>	MADRS zu Studien- beginn <sup>b</sup>	Studien- abbre- cher N (%)
<b>Rezidivprophylaxe (Fortsetzung)</b>						
Kocsis 2007 Genesungsphase A						
Venlafaxin ER 75–300 mg	164	42	69	4,3 (3,3) <sup>p</sup>	Nicht	66 (40) <sup>j</sup>
Placebo	172	43	67	4,9 (3,5) <sup>p</sup>	verwendet	98 (57) <sup>j</sup>
Montgomery 2004a						
Venlafaxin IR 100–200 mg	112	44 (11)	70	4,4 (3,4)	4,2 (3,5)	56 (50)
Placebo	123	44 (11)	65	4,9 (3,8)	5,2 (4,9)	93 (76)
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Zahl der randomisierten Patienten</p> <p>b: Angaben als Mittelwert mit Standardabweichung, wenn nicht anders bezeichnet.</p> <p>c: Randomisierte Patienten mit mind. einer Studienmedikation</p> <p>d: HAMD-21</p> <p>e: Mittelwert (Spannweite)</p> <p>f: Die Angaben der Ns für Venlafaxin OROS und Placebo waren in den Hersteller-Unterlagen offensichtlich vertauscht.</p> <p>g: Prozent-Angaben berechnet</p> <p>h: HAMD-Version unklar</p> <p>i: ITT-Population, N randomisiert n. g.</p> <p>j: Prozentangabe neu berechnet für die Anzahl randomisierter Patienten</p> <p>k: In den Herstellerangaben ist – vermutlich irrtümlicherweise – als Wert zu Studienbeginn 35,4 angegeben.</p> <p>l: HAMD wurde nur bei Studienbeginn für die Bestimmung der Einschlusskriterien erhoben, als Wirksamkeitsparameter wurde im Laufe der Studie nur MADRS verwendet.</p> <p>m: SD berechnet aus SE</p> <p>n: SE</p> <p>o: Safety-Population; 10 der randomisierten Patienten (Venlafaxin XR: n = 165, Placebo: n = 163) wurden in den Auswertungen nicht berücksichtigt, da keine Daten für sie vorlagen)</p> <p>p: Daten für die ITT-Population: 129 / 129 (es wird darauf hingewiesen, da der Unterschied zu der randomisierten Population erheblich ist)</p> <p>q: Diskrepanz zwischen Studienabbrechern und Differenz zwischen randomisierten Patienten und Patienten, die die Studie beendeten (N = 1 pro Gruppe)</p> <p>BID: 2-mal täglich Dosierungsschema, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, ITT: Intention-to-Treat, IR: immediate release, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, n. g.: nicht genannt, ODT: orally disintegrating tablets, OROS: oral controlled release, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, TID: 3-mal täglich Dosierungsschema, w: weiblich, W: Wochen, XL / XR / ER: extended release</p>						

### 5.3.1.2 Studien- und Publikationsqualität

Die Tabelle 53 fasst Informationen zur Studien- bzw. Publikationsqualität der eingeschlossenen Studien zusammen.

Die Randomisierung und die Verdeckung der Zuweisung zu den Behandlungsgruppen (*allocation concealment*) waren in vielen Studien unzureichend beschrieben. In 36 der 60 Akutstudien (inklusive der Studien zur Therapieresistenz und der geriatrischen Studien) wurde das konkrete Randomisierungsverfahren benannt. Ein *allocation concealment* wurde in nur 8 dieser 60 Studien adäquat beschrieben. Für die 3 Langzeitstudien wurde die Randomisierung in einem Fall nicht adäquat dargestellt. Das *allocation concealment* war in 2 Fällen nicht adäquat beschrieben. Die Verblindungsmethodik wurde in weniger als der Hälfte der Akutstudien (n = 22) nicht adäquat berichtet. Auch für 2 der 3 Langzeitstudien waren die Angaben zur Verblindung unzureichend.

In 26 der 60 Akutstudien und in allen 3 Langzeitstudien wurde eine adäquate Fallzahlplanung berichtet.

Mit Ausnahme von 3 Studien [Gentil 2000, Kennedy 2008, Shelton 2006] war die Zahl der Studienabbrecher mit den jeweiligen kompletten Abbruchgründen angegeben.

In etlichen Studien ergaben sich deutliche Diskrepanzen zwischen der Zahl der Studienabbrecher und der Anzahl von Patienten, die sich aus der Differenz der Patienten, die die Studie abgeschlossen haben und der Zahl der randomisierten Patienten ergab.

Problematisch war in vielen Studien die Umsetzung des Intention-to-Treat-Prinzips (ITT). Die meisten Studien berichteten von einer Intention-to-Treat(ITT)-Analyse. In einigen Studien waren die Kriterien für den Einschluss in die ITT-Analyse jedoch nicht genannt. Insgesamt beschrieben 44 Akutstudien und 2 Langzeitstudien eine adäquate Analyse. Die ITT-Population schloss in der Mehrzahl der Studien solche Patienten ein, die randomisiert wurden, mindestens eine Studienmedikation erhielten und bei denen mindestens einmal ein Ergebnisparameter nach Studienbeginn erhoben wurde.

Relevante Dateninkonsistenzen ergaben sich für 8 Akut- und eine Langzeitstudie. In den meisten Fällen bezogen sich diese Inkonsistenzen auf Patientenzahlen und / oder insgesamt fehlende Daten.

In der Summe war die Studien- bzw. Publikationsqualität der Mehrzahl der Studien eher mäßig: 17 von 60 Akutstudien hatten grobe Mängel. Lediglich 3 Akutstudien wurden mit der Einschätzung „keine Mängel“ bewertet. Die wichtigsten Gründe für die groben Mängel waren unklare Randomisierungsprozeduren und fehlende Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuweisung, fehlende Angaben zur Zahl der randomisierten Patienten und unklare ITT-Analysen bei fehlenden Informationen zum Umgang mit Studienabbrechern.

Die 3 Langzeitstudien wurden als mit leichten Mängeln behaftet bewertet.

Somit ist die Gesamtaussage bei 17 der insgesamt 62 Studien infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

#### **5.3.1.2.1 Umgang mit Studien mit groben Mängeln**

Die bereits genannte Anzahl von 17 Studien mit groben Mängeln machte ein standardisiertes Vorgehen bei der Ergebnisbewertung notwendig. Hierbei wurde folgendermaßen vorgegangen:

Anhand der Beleglage für die jeweiligen Zielparameter wurde eruiert, welche Belege oder Hinweise auf eine Über- bzw. Unterlegenheit von Venlafaxin unter Beteiligung von Studien mit groben Mängeln zustandekamen.

Es erfolgte eine nähere Betrachtung dieser Ergebnisse anhand von Sensitivitätsanalysen, welche unter 5.3.4 dargestellt sind.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass einige Resultate allein anhand von Studien mit groben Mängeln ermittelt wurden. In diesen Fällen lagen jedoch jeweils keine Belege oder Hinweise auf eine Über- bzw. Unterlegenheit von Venlafaxin vor, sodass keine weitere Analyse erfolgte. Bezogen auf Tabelle 94, die eine Einzelsubstanzübersicht zur Beleglage ermöglicht, handelte es sich bei diesen ausschließlich auf Studien mit groben Mängeln basierenden Schlussfolgerungen um folgende Vergleiche:

- Ergebnisse zur „Langzeit“-Akuttherapie bei älteren Patienten im Vergleich zu Citalopram
- Ergebnisse im Vergleich zu Fluvoxamin
- Ergebnisse zur „Langzeit“-Akuttherapie bei älteren Patienten im Vergleich zu Dosulepin
- Ergebnisse im Vergleich zu Imipramin
- Ergebnisse im Vergleich zu Mirtazapin
- Ergebnisse im Vergleich zu Moclobemid

Tabelle 53: Studien- und Publikationsqualität (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	Randomisierung / Concealment adäquat	Beschreibung der Verblindungs- methodik <sup>a</sup>	Fallzahl- planung adäquat	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate ITT-Analyse	Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikations- qualität <sup>b</sup>
<b>Akutstudien</b>							
<b>lediglich placebokontrolliert</b>							
Cunningham 1997	<i>ja / unklar</i>	<i>ja</i>	<i>unklar</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel</i>
Khan 1998	<i>ja / unklar</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel</i>
Mendels 1993	<i>ja / unklar</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel</i>
Rudolph 1998	<i>ja / unklar</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel</i>
Schweizer 1994	<i>ja / unklar</i>	<i>ja</i>	<i>unklar</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel</i>
Thase 1997	<i>ja / unklar</i>	<i>ja</i>	<i>unklar</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel</i>
0600C1-217-US-CSR- 45150	<i>unklar / unklar</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja / ja</i>	<i>unklar</i>	<i>fehlende Daten</i>	<i>grobe Mängel</i>
600A-303-US	<i>ja / unklar</i>	<i>ja</i>	<i>unklar</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel</i>
0600A1-343-GMR-25304	<i>ja / unklar</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel</i>
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642	<i>unklar / unklar</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja / ja</i>	<i>unklar</i>	<i>nein</i>	<i>grobe Mängel</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 53 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	Randomisierung / Concealment adäquat	Beschreibung der Verblindungs- methodik <sup>a</sup>	Fallzahl- planung adäquat	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate ITT-Analyse	Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikations- qualität <sup>b</sup>
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>							
Alves 1999	ja / unklar	ja	unklar	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Benkert 1996	unklar / unklar	nein	<i>ja</i> <sup>c</sup>	ja / ja	ja	nein	grobe Mängel <sup>c</sup>
Benkert 2006	unklar / unklar	unklar	unklar	(ja) <sup>d</sup> / ja	unklar <sup>e</sup>	ja <sup>d,e</sup>	grobe Mängel
Bielski 2004	unklar / unklar	ja	nein	ja / ja	unklar <sup>e</sup>	nein	grobe Mängel
Clerc 1994	<i>ja</i> / unklar	nein	<i>ja</i>	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Costa e Silva 1998	unklar / unklar	nein	nein	ja / ja	ja	nein <sup>f</sup>	leichte Mängel
Dierick 1996	ja / unklar	ja	<i>unklar</i>	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Gentil 2000	unklar / unklar	nein	nein	ja / nein	ja	nein	leichte Mängel
Keller 2007a, Kornstein 2006 (Methodik) 0600B-100469-GMA- CSR-64337 (Akutphase)	ja/ja	<i>ja</i>	ja	<i>ja</i> / <i>ja</i>	ja	<i>nein</i>	<i>keine Mängel</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 53 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	Randomisierung / Concealment adäquat	Beschreibung der Verblindungs- methodik <sup>a</sup>	Fallzahl- planung adäquat	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate ITT-Analyse	Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikations- qualität <sup>b</sup>
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>							
Kennedy 2008	unklar / unklar	ja	nein	nein / nein <sup>i</sup>	ja	nein	leichte Mängel
Lemoine 2007	ja / ja	ja	nein	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
McPartlin 1998	unklar / unklar	nein	nein	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Mehtonen 2000	unklar / unklar	nein	unklar	ja / ja	unklar	nein	grobe Mängel
Montgomery 2004b	unklar / unklar	nein	unklar	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Samuelian 1998	ja / unklar	<i>ja</i>	<i>ja</i>	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Sauer 2003	ja / unklar	ja	<i>ja</i>	ja / <i>ja</i>	ja	nein	leichte Mängel
Shelton 2006	unklar / unklar	ja	unklar	ja / nein <sup>j</sup>	ja	nein	leichte Mängel
Sir 2005	ja / unklar	ja	ja	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Tylee 1997	ja / unklar	nein	nein	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Tzanakaki 2000	unklar / unklar	nein	nein	ja / ja	unklar	nein	grobe Mängel
Zhang 2000	unklar / unklar	ja	nein	keine Abbrüche	ja	nein	leichte Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 53 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	Randomisierung / Concealment adäquat	Beschreibung der Verblindungs- methodik <sup>a</sup>	Fallzahl- planung adäquat	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate ITT-Analyse	Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikations- qualität <sup>b</sup>
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>							
0600A-321-GMR- 18105	<i>unklar / unklar</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel</i>
0600A-326-GMR- 20004	<i>ja / unklar</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel</i>
0600A-332-US-GMR- 21989	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja<sup>g</sup></i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel</i>
0600A1-347-FR-NE- CSR	<i>unklar / unklar</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>ja / ja</i>	<i>unklar</i>	<i>fehlende Daten</i>	<i>grobe Mängel</i>
0600A1-349-NE-UK- CSR	<i>unklar / unklar</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>ja / ja</i>	<i>unklar</i>	<i>fehlende Daten &amp; Inkonsistenzen bei Abbruchgründen</i>	<i>grobe Mängel</i>
0600A1_351_GE- CSR_43127	<i>unklar / unklar</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>ja / ja</i>	<i>unklar</i>	<i>fehlende Daten</i>	<i>grobe Mängel</i>
0600-428-IT-SDC-3993	<i>unklar / unklar</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel</i>
600A-654-AU	<i>ja / unklar</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>ja / ja</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>grobe Mängel</i>
TAI-VENXR002-SDC- TRIAL-4156	<i>unklar / unklar</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja / ja</i>	<i>unklar</i>	<i>nein</i>	<i>grobe Mängel</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 53 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	Randomisierung / Concealment adäquat	Beschreibung der Verblindungs- methodik <sup>a</sup>	Fallzahl- planung adäquat	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate ITT-Analyse	Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikations- qualität <sup>b</sup>
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>							
Cunningham 1994	<i>ja / unklar</i>	<i>ja</i>	<i>unklar</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja<sup>h</sup></i>	<i>leichte Mängel</i>
Lecrubier 1997	<i>unklar / unklar</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>ja / ja<sup>k</sup></i>	<i>nein</i>	<i>ja<sup>k</sup></i>	<i>grobe Mängel</i>
Nemeroff 2007	<i>ja / unklar</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel</i>
Rudolph 1999	<i>ja / unklar</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel</i>
Silverstone 1999	<i>ja / unklar</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel</i>
AK130939	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>keine Mängel</i>
WXL101497	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>keine Mängel</i>
<i>0600B-367-EU GMR- 25782</i>	<i>ja / unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>ja / ja</i>	<i>unklar</i>	<i>nein</i>	<i>grobe Mängel</i>
<i>0600A1-372-US-GMR- 32822</i>	<i>ja / unklar</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja / ja</i>	<i>unklar</i>	<i>nein</i>	<i>grobe Mängel</i>

(Fortsetzung)



Tabelle 53 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	Randomisierung / Concealment adäquat	Beschreibung der Verblindungs- methodik <sup>a</sup>	Fallzahl- planung adäquat	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate ITT-Analyse	Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikations- qualität <sup>b</sup>
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>							
0600C1-402-US-CA- CSR-48579	<i>ja / ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel</i>
GMA-016-CSR	<i>ja / unklar</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel</i>
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>							
Corya 2006	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja<sup>l</sup></i>	<i>leichte Mängel</i>
0600B-671-UK	<i>ja / unklar</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel</i>
<b>ältere Patienten</b>							
Allard 2004	<i>unklar / unklar</i>	<i>ja</i>	<i>unklar</i>	<i>ja / ja</i>	<i>unklar<sup>m</sup></i>	<i>nein</i>	<i>grobe Mängel</i>
De Vasconcelos Cunha 2007	<i>unklar / unklar</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel</i>
Kok 2007	<i>ja / ja</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel</i>
Mahapatra 1997	<i>ja / unklar</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 53 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	Randomisierung / Concealment adäquat	Beschreibung der Verblindungs- methodik <sup>a</sup>	Fallzahl- planung adäquat	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate ITT-Analyse	Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikations- qualität <sup>b</sup>
<b>ältere Patienten (Fortsetzung)</b>							
Schatzberg 2006	ja / unklar	ja	nein	ja / ja	ja	nein <sup>n</sup>	leichte Mängel
Smeraldi 1998	unklar / unklar	nein	unklar	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Trick 2004	ja / unklar	nein	nein	ja / ja	nein	nein	grobe Mängel
<b>Rückfallprävention (Langzeittherapie)</b>							
Simon 2004	unklar / unklar	nein	<i>ja</i>	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
<b>Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)</b>							
Keller 2007b, Kornstein 2006 (Methodik) (Genesungsphase B)	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	ja / ja	ja	<i>ja</i>	<i>leichte Mängel</i>
Kocsis 2007, Kornstein 2006 (Methodik) (Genesungsphase A)	<i>ja / ja</i>	ja	<i>ja</i>	ja / ja	ja <sup>o</sup>	<i>ja</i>	<i>leichte Mängel</i>
Montgomery 2004a	<i>ja</i> / unklar	nein	<i>ja</i>	ja / ja	unklar	nein	leichte Mängel

(Fortsetzung)

## Tabelle 53 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität Venlafaxin

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.*

a: Beschreibung der Verblindung von Patient und Prüfarzt

b: „Leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen würde. Bei „groben Mängeln“ ist die Gesamtaussage der Studie infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

c: Studie vorzeitig abgebrochen, deshalb angestrebte Fallzahl nicht erreicht (82 / 85 statt 100 pro Gruppe)

d: Inkonsistente Zahlenangaben zu der Zahl der Abbrecher

e: Keine Angaben zur Zahl randomisierter Patienten

f: Allerdings keine adäquaten Angaben zu unerwünschten Ereignissen

g: Die Annahmen zur Gruppendifferenz sind unrealistisch.

h: Studienabbruchraten und ausgewertete Studienteilnehmer in der Observed-Cases-Analyse passen nicht zusammen.

i: Nur Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen angegeben

j: Wenig transparenter Patientenfluss. Es ist lediglich die Zahl der Abbrecher aufgrund unerwünschter Ereignisse genannt, jedoch nicht sämtliche Abbruchgründe.

k: Es gibt eine deutliche Inkonsistenz zwischen den Zahlen der Observed-Cases-Population (129 Patienten) und der angegebenen Zahl der „Completer“ (164 Patienten)

l: Dateninkonsistenzen z. B. in MADRS-Remissionsraten für Fluoxetin zwischen Studienregisterbericht / Studienbericht und Publikation.

m: Es ist unklar, auf welche Population sich die Prozentangaben bezüglich der Remissionsraten beziehen.

n: Die Wirksamkeitsparameter sind nur grafisch dargestellt.

o: Patienten aus einem Zeitraum mit fehlerhafter Medikation ausgeschlossen

ITT: Intention-to-Treat, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale

### 5.3.2 Ergebnisse zu Therapiezielen – Venlafaxin

Im Folgenden werden die jeweiligen Therapieziele für Venlafaxin gemäß ihrer Definition im Berichtsplan und der jeweils gewählten Operationalisierung (siehe hierzu auch Tabelle 9) dargestellt und evaluiert.

Wie bereits unter 5.3.1.1 erwähnt, enthielt der relevante Studienpool 2 Studien, die zwar Therapiezeiten von 6 Monaten aufwiesen, aber dennoch in der Kategorie „Akutstudien“ betrachtet werden. Bei der angewandten Langzeittherapie handelte es sich nicht um eine Rückfallprävention bei Respondern, sondern um eine „Langzeit“-Akuttherapie der kompletten Studienpopulation (Extensionsphase bzw. -therapie). Für beide Studien (Allard 2004, Trick 2004) wurden konsistent die Ergebnisse zum Ende der 6-monatigen Behandlung extrahiert.

#### Depression

Zur Beurteilung der Therapieziele Remission, Änderung der depressiven Symptomatik sowie Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik wurden die in Tabelle 54 dargestellten Skalen berücksichtigt. Hierbei wurden primär die Daten für HAMD und MADRS extrahiert, bei fehlenden Daten für diese beiden Skalen der CGI oder etwaige kombinierte Kriterien herangezogen.

Tabelle 54 zeigt eine Sortierung der Studien nach Komparatorwirkstoffklassen inklusive mehrerer Publikationen zu einer Studie, um einen einmaligen Überblick der verfügbaren Daten zu ermöglichen. Insgesamt kann für die Depressionsskalen von einer guten Datenverfügbarkeit ausgegangen werden. Lediglich für 4 Studien wurden vom Hersteller nur Sicherheitsdaten übermittelt, eine Einschätzung des Effekts von Venlafaxin auf die Depression ist somit für diese Studien nicht möglich (Tabelleneinträge in Klammern).

Tabelle 54: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Depression (Venlafaxin)

	Depression		
	HAMD	MADRS	CGI
<b>Akutstudien</b>			
<b>lediglich placebokontrolliert</b>			
Cunningham 1997	●	●	●
Khan 1998	●	■	●
Mendels 1993	●	●	●
Rudolph 1998	●	●	●
Schweizer 1994 <sup>a</sup>	●	●	●
Thase 1997	●	●	●
<i>0600C1-217-US-CSR-45150</i>	(■)	(■)	(■)
<i>600A-303-US<sup>a</sup></i>	■	■	■
<i>0600A1-343-GMR-25304<sup>a</sup></i>	■	■	■
<i>0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642<sup>a</sup></i>	■	■	■
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>			
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor</b>			
Fluoxetin			
Nemeroff 2007	●	●	●
Rudolph 1999	●	●	●
Silverstone 1999	●	-	●
<i>0600A1-372-US GMR-32822</i>	■	■	■
<i>GMA-016-CSR</i>	■	■	■
Paroxetin			
<i>0600B-367-EU GMR-25782</i>	■	■	■
Sertralin			
<i>0600C1-402-US-CA-CSR-48579</i>	■	■	■
<b>Vergleichssubstanz kombinierter 5-HT-NA-Rückaufnahmeinhibitor</b>			
Imipramin			
Lecrubier 1997	-	●	●
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver DA-Rückaufnahmeinhibitor</b>			
Bupropion			
AK130939	-	●	●
WXL101497	-	●	●
<b>Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen</b>			
Trazodon			
Cunningham 1994	●	●	●

(Fortsetzung)

Tabelle 54 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Depression (Venlafaxin)

	Depression		
	HAMD	MADRS	CGI
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>			
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor</b>			
Clomipramin			
Samuelian 1998	●	●	●
<i>0600A-326-GMR-20004</i>	■	■	■
Escitalopram			
Bielski 2004	●	●	●
Montgomery 2004b	●	●	-
Fluoxetin			
Alves 1999	●	●	●
Clerc 1994	●	●	●
Costa e Silva 1998	●	●	●
Dierick 1996	●	●	■
Keller 2007a <i>0600B-100469 GMA CSR 64337: Akutphase</i>	●	-	●
Tylee 1997	●	●	●
Tzanakaki 2000	●	●	●
<i>600A-332-US-GMR-21989</i>	■	■	■
<i>600A-654-AU</i>	■	■	■
<i>TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156</i>	■	■	■
Fluvoxamin			
<i>0600A1-347-FR-NE-CSR</i>	(■)	(■)	(■)
Paroxetin			
McPartlin 1998	●	●	●
<i>0600A1-349-NE-UK-CSR</i>	(■)	(■)	(■)
<i>0600-428-IT-SDC-3993</i>	■	■	■
Sertralin			
Mehtonen 2000	●	●	■
Shelton 2006	●	-	●
Sir 2005	●	-	●
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver NA-Rückaufnahmeinhibitor</b>			
Maprotilin			
<i>0600A-321-GMR-18105</i>	■	■	■

(Fortsetzung)

Tabelle 54 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Depression (Venlafaxin)

	Depression		
	HAMD	MADRS	CGI
<b>Vergleichssubstanz kombinierter 5-HT-NA-Rückaufnahmeinhibitor</b>			
Amitriptylin			
Gentil 2000	●	●	●
Sauer 2003	●	-	●
Zhang 2000	●	-	-
Imipramin			
Benkert 1996	●	●	(●)
<b>Vergleichssubstanz Monoaminoxidasehemmer</b>			
Moclobemid			
0600A1_351_GE-CSR_43127	(■)	(■)	(■)
<b>Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen</b>			
Agomelatin			
Kennedy 2008	-	●	●
Lemoine 2007	●	-	●
Mirtazapin			
Benkert 2006	●	●	●
<b>spezielle Fragestellungen</b>			
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>			
Corya 2006	-	●	●
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>			
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor</b>			
Citalopram			
0600B-671-UK	■	■	■
<b>ältere Patienten</b>			
<b>lediglich placebokontrolliert</b>			
De Vasconcelos Cunha 2007	-	●	●
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>			
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor</b>			
Fluoxetin			
Schatzberg 2006	●	●	■
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>			
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor</b>			
Citalopram			
Allard 2004	-	●	●

(Fortsetzung)

Tabelle 54 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Depression (Venlafaxin)

	Depression		
	HAMD	MADRS	CGI
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver NA-Rückaufnahmeinhibitor</b>			
Nortriptylin			
Kok 2007	●	●	●
<b>Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen</b>			
Dosulepin			
Mahapatra 1997	●	●	●
Trick 2004	●	●	-
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor und andere Wirkmechanismen</b>			
Clomipramin / Trazodon			
Smeraldi 1998	●	●	●
<b>Rückfallprävention (Langzeittherapie)</b>			
Simon 2004	●	■	■
<b>Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)</b>			
Keller 2007b 0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase B)	●	-	●
Kocsis 2007 0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase A)	●	-	●
Montgomery 2004a	●	●	●
<p>■: Angaben stammen hauptsächlich aus Studienberichten der Hersteller.                      (●): Daten erhoben aber nicht berichtet                      ●: Daten berichtet                      a: Studie ist aktiv- und placebokontrolliert, die aktive Vergleichssubstanz wurde jedoch nach deutschem Zulassungsstatus überdosiert und wird in der vorliegenden Analyse nicht betrachtet.                      CGI: Clinical Global Impression, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</p>			

### 5.3.2.1 Remission

#### Hamilton Depression (Rating) Scale (HAMD(-17))

Wie Tabelle 54 zu entnehmen ist, wurden in fast allen Studien zur Akuttherapie HAMD-Daten erhoben. Sieben Studien verwendeten diese Skala nicht, sondern ausschließlich MADRS. Für eine detaillierte Beschreibung der Skala siehe Anhang E.

Die jeweiligen Definitionen der Remission sind Tabelle 55 zu entnehmen. In 22 der 60 Akutstudien wurde die HAMD-Remissionsrate als Ergebnisparameter definiert oder Daten angegeben, die einer gängigen Remissionsdefinition entsprachen. In den meisten Studien wurde das Kriterium einer Remission erreicht, wenn der HAMD-17-Score zum Ende der Studie maximal 7 betrug. Mit Remission wurde damit eine weitgehende Symptombefreiheit bezeichnet. Die Auswertungen zur Remission wurden jeweils am Ende der Studie bzw. mit



den Ergebnissen der letzten verfügbaren Messung vorgenommen. Abweichungen von dieser Definition ergaben sich zumeist durch abweichende HAMD-Versionen oder Punktwerte (maximal 8 oder 10), für die Studie Zhang 2000 war eine Remission bei einer HAMD-Reduktion um 90 bis 100 % gegeben.

Daten zu Remissionsraten im HAMD waren in 19 Studien berichtet. Hierbei variierte die Vollständigkeit der Daten erheblich (komplett für alle Behandlungsgruppen berichtete Raten bis zu einzelnen p-Werten, siehe Tabelle 56).

### **Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)**

Tabelle 54 zeigt, dass in fast allen Akutstudien MADRS-Daten erhoben wurden. Sieben Studien verwendeten ausschließlich HAMD als Depressionsskala. Für eine detaillierte Beschreibung der Skala siehe Anhang E.

Die Remissionsdefinitionen zur MADRS sind in Tabelle 55 dargestellt. In 12 Akutstudien wurde ein Remissionskriterium für MADRS definiert. Hierbei wurde eine Remission zumeist angenommen, wenn zum Studienende der MADRS-Score maximal 10 bis 12 betrug. Im MADRS wird ein Cut-off-Wert von 10 einem Wert von 7 im HAMD-17 als äquivalent erachtet. Mit Remission wurde damit eine weitgehende Symptomfreiheit bezeichnet, die zum Ende der Studie bei der letzten Messung vorlag. Abweichungen von diesem Kriterium bezogen sich auf andere Punktwerte (z. B. 6 oder 8) oder weitere Einschränkungen (z. B. Wiederholbarkeit des Ergebnisses bei 2 Visiten).

Alle 12 Studien mit Remissionsdefinitionen zur MADRS berichteten auch Daten (siehe Tabelle 57).

### **Kombinierte Remissionsraten**

Wie bereits unter 5.3.2 erwähnt, wurden zur Auswertung der Remission zunächst primär die Daten für HAMD und MADRS extrahiert, bei fehlenden Daten für diese beiden Skalen wurden der CGI oder etwaige kombinierte Kriterien herangezogen. Tabelle 54 ist zu entnehmen, dass alle Akutstudien, bis auf 3, Daten zum CGI erhoben haben. Für eine detaillierte Beschreibung der Skala siehe Anhang E.

Hierbei wurden in 6 Studien Remissionskriterien anhand des CGI oder eines kombinierten Kriteriums definiert. Eine ausschließliche Remissionsdefinition auf dieser Basis (ohne Remissionsdefinition im HAMD oder MADRS alleine) war jedoch nur bei 2 Studien gegeben, für die auch Daten vorlagen (siehe Tabelle 58). Eine Remission war hierbei erfüllt, wenn der HAMD-17 bzw. 21-Score zum Ende der Studie maximal 7 und der CGI-Score eins oder 2 betrug.

## **Ergebnisse der Einzelstudien – Remission**

Ein vollständiger Überblick der Studiendaten zum Parameter Remission ist Tabelle 56, Tabelle 57 und Tabelle 58 zu entnehmen. Dargestellt sind die jeweiligen Ergebnisse der Einzelstudien für HAMD, MADRS und kombinierte Remissionskriterien. Die zusammenfassende Betrachtung der Meta-Analysen zur Remission erfolgt nach den genannten Tabellen.

Sechs Studien konnten in keine Meta-Analyse integriert werden:

Die beiden einzigen „Langzeit“-Akutstudien an älteren Patienten (6 Monate Studiendauer) Allard 2004 und Trick 2004 mit den jeweiligen Komparatoren Citalopram bzw. Dosulepin konnten nicht zusammengefasst werden. Ihre Ergebnisse werden daher hier und in allen weiteren Ergebniskapiteln einzeln dargestellt:

Beide Studien berichteten Remissionsdaten zur MADRS. Bei ähnlichen Prozentwerten für Venlafaxin und Citalopram wurde bei Allard 2004 berichtet, dass der Gruppenunterschied nicht statistisch signifikant war, ein p-Wert wurde nicht angegeben. Bei Trick 2004 ergab sich im Vergleich von Venlafaxin gegenüber Dosulepin ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die placebokontrollierte Studie von Khan 1998 lieferte für die Remission lediglich eine Prozentrage (HAMD) für den 200-mg-Venlafaxinarm. Eine Interpretation dieses Ergebnisses ist aufgrund der fehlenden Daten für den Placeboarm nicht möglich.

Die Citalopram-kontrollierte Akutstudie mit therapieresistenten Patienten (0600B-671-UK) berichtete einen statistisch nicht signifikanten p-Wert für den Vergleich gegenüber Venlafaxin in der HAMD.

Die Studie von Benkert 2006 untersuchte den Vergleich von Venlafaxin und Mirtazapin. Für die Remissionsraten in der HAMD wurde angegeben, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Substanzen bestand.

Kennedy 2008 untersuchte den Vergleich von Venlafaxin und Agomelatin. Es wurde angegeben, dass der Gruppenunterschied der Remissionsraten in der MADRS nicht statistisch signifikant war, ein p-Wert wurde nicht angegeben.

Tabelle 55: Definitionen für Remission, Ansprechen, Rückfall und Rezidiv (Venlafaxin)

Studie	Definition Remission <sup>a,b</sup>	Definition Ansprechen (response) <sup>a,b</sup>
<b>Akutstudien</b>		
<b>lediglich placebokontrolliert</b>		
Cunningham 1997	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)</li> </ul>
Khan 1998	Full response: HAMD21 ≤ 8	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)</li> </ul>
Mendels 1993	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)</li> </ul>
Rudolph 1998	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)</li> </ul>
Schweizer 1994	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)</li> </ul>
Thase 1997	HAMD21 ≤ 8	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)</li> </ul>
0600C1-217-US- CSR-45150	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)</li> </ul>
600A-303-US	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)</li> </ul>
0600A1-343-GMR- 25304	-	<i>Ansprechraten auf CGI angegeben, aber keine Definition.</i>
0600B1-384-US-EU- CA CSR-41642	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in HAMD-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 55 (Fortsetzung): Definitionen für Remission, Ansprechen, Rückfall und Rezidiv (Venlafaxin)

Studie	Definition Remission <sup>a,b</sup>	Definition Ansprechen (response) <sup>a,b</sup>
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>		
Alves 1999	HAMD21 ≤ 8	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)</li> <li>▪ Globales Ansprechen: Ansprechen auf HAMD21 <u>oder</u> MADRS <u>und</u> CGI-I</li> </ul>
Benkert 1996	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)</li> </ul>
Benkert 2006	HAMD17 ≤ 7	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn</li> </ul>
Bielski 2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MADRS ≤ 10</li> <li>▪ HAMD17 ≤ 7</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in HAMD-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ MADRS ≤ 12</li> <li>▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)</li> </ul>
Clerc 1994	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)</li> </ul>
Costa e Silva 1998	HAMD17 ≤ 8	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)</li> <li>▪ Globales Ansprechen: Ansprechen auf HAMD21 <u>oder</u> MADRS <u>und</u> CGI-I</li> </ul>
Dierick 1996	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)</li> <li>▪ <i>HAMD-Gesamtscore &lt; 12 <u>und</u> CGI-I von 1 oder 2</i></li> </ul>
Gentil 2000	Globale Remission: HAMD21 ≤ 7 und CGI-I von 1 oder 2	Globales Ansprechen: 50% Reduktion auf HAMD21 <u>oder</u> MADRS <u>und</u> CGI-I von 1 oder 2
Keller 2007a, Kornstein 2006 (Methodik) Akutphase	HAMD17 ≤ 7	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>HAMD17-Score ≤ 12 oder 50 % Reduktion in HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn</i></li> <li>▪ (CGI-Score von 2)</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 55 (Fortsetzung): Definitionen für Remission, Ansprechen, Rückfall und Rezidiv (Venlafaxin)

Studie	Definition Remission <sup>a,b</sup>	Definition Ansprechen (response) <sup>a,b</sup>
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>		
Kennedy 2008	MADRS $\leq$ 12	▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn
Lemoine 2007	-	▪ 50 % Reduktion in HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
McPartlin 1998	„clinical recovery“: ▪ MADRS $\leq$ 6 ▪ HAMD17 < 7	▪ 50 % Reduktion in HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn (CGI-I-Score von 1 oder 2) ▪ Globales Ansprechen: Ansprechen auf HAMD17 <u>oder</u> MADRS <u>und</u> CGI-I
Mehtonen 2000	HAMD21 < 10	▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn (CGI-I-Score von 1 oder 2) ▪ globales Ansprechen: HAMD21 <u>oder</u> MADRS Ansprechen <u>und</u> CGI Ansprechen
Montgomery 2004b	▪ MADRS $\leq$ 12	▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn
Samuelian 1998	-	▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn (CGI-I-Score von 1 oder 2)
Sauer 2003	-	▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I: „Improvement by at least one step was considered as response“)
Shelton 2006	CGI-Score von 1 oder 2 <u>und</u> HAMD17 $\leq$ 7	▪ 50 % Reduktion in HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
Sir 2005	HAMD17 $\leq$ 7	▪ 50 % Reduktion in HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
Tylee 1997	„Recovery“: MADRS $\leq$ 6	▪ 50 % Reduktion in HAMD-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn (CGI-I-Score von 1 oder 2) ▪ globales Ansprechen: HAMD <u>oder</u> MADRS Ansprechen <u>und</u> CGI Ansprechen
Tzanakaki 2000	▪ HAMD21 < 7 ▪ (CGI-I-Score von 1)	globales Ansprechen: 50 % Reduktion auf HAMD21 <u>oder</u> MADRS <u>und</u> CGI-I-Score von 1 oder 2

(Fortsetzung)

Tabelle 55 (Fortsetzung): Definitionen für Remission, Ansprechen, Rückfall und Rezidiv (Venlafaxin)

Studie	Definition Remission <sup>a,b</sup>	Definition Ansprechen (response) <sup>a,b</sup>
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>		
Zhang 2000	Komplette Remission: HAMD Reduktion 90-100 %	Signifikanter „Progress“: 60–89,9 % HAMD Reduktion
0600A-321-GMR-18105	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)</li> </ul>
0600A-326-GMR-20004	-	Ansprechraten auf HAMD, MADRS und CGI angegeben, aber keine Definitionen
0600A-332-US-GMR-21989	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in HAMD-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)</li> </ul>
0600A1-347-FR-NE-CSR	-	-
0600A1-349-NE-UK-CSR	-	-
0600A1-351-GE-CSR-43127	-	-
0600-428-IT-SDC-3993	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HAMD &lt; 7</li> <li>▪ (Kombinierte Remission: HAMD &lt; 7 oder CGI-I 1 oder 2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in HAMD-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</li> </ul>
600A-654-AU	-	▪ globales Ansprechen: 50 % Reduktion in HAMD21 <u>oder</u> MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn <u>und</u> CGI-I-Score von 1 oder 2
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	-	▪ globales Ansprechen: 50 % Reduktion in HAMD21 <u>oder</u> MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn <u>und</u> CGI-I-Score von 1 oder 2
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>		
Cunningham 1994	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 55 (Fortsetzung): Definitionen für Remission, Ansprechen, Rückfall und Rezidiv (Venlafaxin)

Studie	Definition Remission <sup>a,b</sup>	Definition Ansprechen (response) <sup>a,b</sup>
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>		
Lecrubier 1997	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ (CGI-Score von 1)</li> </ul>
Nemeroff 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HAMD21-Score <math>\leq 8</math></li> <li>▪ HAMD17-Score <math>\leq 7</math></li> <li>▪ <i>Kombinierte Remission: HAMD <math>\leq 8</math> und CGI-I 1 oder 2</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)</li> </ul>
Rudolph 1999	HAMD21 $\leq 7$ ("full remission")	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)</li> </ul>
Silverstone 1999	Responder mit HAMD17 < 8	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)</li> </ul>
AK130939	MADRS $\leq 11$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)</li> </ul>
WXL101497	MADRS $\leq 11$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</li> <li>▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)</li> </ul>
0600B-367-EU GMR-25782	<i>HAMD17 &lt; 8</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn</i></li> <li>▪ <i>50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</i></li> <li>▪ <i>(CGI-I-Score von 1 oder 2)</i></li> </ul>
0600A1-372-US GMR-32822	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>50 % Reduktion in HAMD-Gesamtscore von Studienbeginn</i></li> <li>▪ <i>50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</i></li> <li>▪ <i>(CGI-I-Score von 1 oder 2)</i></li> </ul>
0600C1-402-US- CA-CSR-48579	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>HAMD17 <math>\leq 7</math></i></li> <li>▪ <i>MADRS &lt; 10</i></li> <li>▪ <i>(CGI-I = 1)</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn</i></li> <li>▪ <i>50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</i></li> <li>▪ <i>(CGI-I-Score von 1 oder 2)</i></li> </ul>
GMA-016-CSR	<i>HAMD17 <math>\leq 7</math></i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn</i></li> <li>▪ <i>50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn</i></li> <li>▪ <i>(CGI-I-Score von 1 oder 2)</i></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 55 (Fortsetzung): Definitionen für Remission, Ansprechen, Rückfall und Rezidiv (Venlafaxin)

Studie	Definition Remission <sup>a,b</sup>	Definition Ansprechen (response) <sup>a,b</sup>
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>		
Corya 2006	MADRS $\leq$ 8 für 2 konsekutive Visiten	▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn
0600B-671-UK	nicht als Remission definiert, aber berechnet: HAMD $\leq$ 7	<i>globales Ansprechen: 50 % Reduktion in HAMD21 oder MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn und CGI-I-Score von 1 oder 2</i>
<b>ältere Patienten</b>		
Allard 2004	MADRS-Gesamtscore < 10 für mindestens 2 konsekutive Monate und MADRS-Score < 2 pro Symptom	▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
De Vasconcelos Cunha 2007	s. Ansprechen	▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn <sup>c</sup>
Kok 2007	▪ MADRS $\leq$ 10 ▪ HAMD17 $\leq$ 7	▪ 50 % Reduktion in HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
Mahapatra 1997	-	▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
Schatzberg 2006	▪ HAMD17 $\leq$ 7 (a priori) ▪ HAMD21 $\leq$ 7 (post hoc)	▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn (a priori) oder ▪ 50 % Reduktion in HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn (post hoc) ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn
Smeraldi 1998	-	▪ Globales Ansprechen: 50 % Reduktion in HAMD oder MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
Trick 2004	„therapeutic success“: MADRS $\leq$ 6	▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ Werte auch für „Patienten mit 50 % Reduktion in HAMD17“, aber nicht als Ansprechen definiert.

(Fortsetzung)



Tabelle 55 (Fortsetzung): Definitionen für Remission, Ansprechen, Rückfall und Rezidiv (Venlafaxin)

<b>Rückfallprävention (Langzeittherapie)</b>		
<b>Definition Rückfall (relapse)</b>		
Simon 2004	nicht relevant für Erhaltungsphase	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erneute MDD nach DSM-IV Diagnose <u>und</u> CGI-S-Score <math>\geq 4</math> oder</li> <li>▪ 2 konsekutive CGI-S-Scores <math>\geq 4</math> oder</li> <li>▪ finaler CGI-S-Score <math>\geq 4</math> für Abbrecher</li> </ul>
<b>Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)</b>		
<b>Definition Rezidiv (recurrence)</b>		
Keller 2007b / Kornstein 2006 (Methodik) Genesungsphase B	nicht relevant für Genesungsphase	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei 2 konsekutiven Visiten oder der letzten: HAMD17 <math>&gt; 12</math> und HAMD17-Reduktion von Studienbeginn (Akutphase) <math>\leq 50\%</math> und DSM-IV-Kriterien für MDD erfüllt</li> <li>▪ HAMD17 <math>&gt; 12</math> und HAMD17-Reduktion von Studienbeginn (Akutphase) <math>\leq 50\%</math> und Feststellung eines Rezidivs durch ein Expertenkomitee</li> </ul>
Kocsis 2007 / Kornstein 2006 (Methodik) Genesungsphase A	nicht relevant für Genesungsphase	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei 2 konsekutiven Visiten oder der letzten: HAMD17 <math>&gt; 12</math> und HAMD17-Reduktion von Studienbeginn (Akutphase) <math>\leq 50\%</math> und DSM-IV-Kriterien für MDD erfüllt</li> <li>▪ HAMD17 <math>&gt; 12</math> und HAMD17-Reduktion von Studienbeginn (Akutphase) <math>\leq 50\%</math> und Feststellung eines Rezidivs durch ein Expertenkomitee</li> </ul>
Montgomery 2004a	nicht relevant für Genesungsphase	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CGI-S-Score <math>\geq 4</math></li> </ul>
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Definitionen für die in der vorliegenden Nutzenbewertung verwendeten Parameter. Die Versionen der jeweiligen Skalen (z. B. HAMD) sind angegeben, soweit sie den vorliegenden Daten zu entnehmen waren.</p> <p>b: Daten zu Remission und Ansprechen, die ausschließlich auf dem CGI beruhen, wurden nicht verwendet.</p> <p>c: Inkonsistente Angaben innerhalb der Publikation (angegebene Definition als Ansprechen und Remission bezeichnet), hier aufgrund der Konsistenz mit anderen Daten als Ansprechen dargestellt</p> <p>CGI: Clinical Global Impression, DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MDD: Major Depressive Disorder</p>		

Tabelle 56: Remissionsraten in der HAMD (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Remissionsrate HAMD N (%) <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied <sup>b</sup> p-Wert	
			Placebo- Kontrolle	Aktiv- Kontrolle
<b>Akutstudien</b>				
<b>lediglich placebokontrolliert</b>				
Cunningham 1997				
Venlafaxin XR 75–150 mg	92	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Venlafaxin IR 75–150 mg	87			
Placebo	99			
Khan 1998				
Venlafaxin 75 mg	83	n. g.	n. g.	
Venlafaxin 150 mg	89	n. g.	n. g.	
Venlafaxin 200 mg	81	n. g. (35) <sup>d</sup>	n. g.	
Placebo	93	n. g.		
Mendels 1993				
Venlafaxin 50–75 mg	72	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Venlafaxin 150–200 mg	77			
Placebo	75			
Rudolph 1998				
Venlafaxin 75 mg	77	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Venlafaxin 225 mg	79			
Venlafaxin 375 mg	75			
Placebo	92			
Schweizer 1994				
Venlafaxin 75–225 mg	64	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Placebo	78			
Thase 1997				
Venlafaxin XR 75–225 mg	91	32 (35)	n. g.	
Placebo	100	19 (19)		
0600C1-217-US-CSR-45150				
Venlafaxin ER 75–225 mg	n. g.	<i>Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.</i>		
Placebo	n. g.			
600A-303-US				
Venlafaxin 75–225 mg	70	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Placebo	79			
0600A1-343-GMR-25304				
Venlafaxin 150 mg	66	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Venlafaxin 225 mg	68			
Placebo	71			
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642				
Venlafaxin 225–375 mg	160	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Placebo	61			

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Remissionsraten in der HAMD (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Remissionsrate HAMD N (%) <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied <sup>b</sup> p-Wert	
			Placebo- Kontrolle	Aktiv- Kontrolle
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>				
Alves 1999				
Venlafaxin 75–150 mg	40	n. g.		n. g.
Fluoxetin 20–40 mg	47	n. g.		
Benkert 1996				
Venlafaxin 150 mg	85	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Imipramin 200 mg	82			
Benkert 2006				
Venlafaxin XR 225 mg	115	n. g.		n. s.
Mirtazapin ODT 45 mg	127	n. g.		
Bielski 2004				
Venlafaxin XR 225 mg	98	n. g. (32)		„n. s.“
Escitalopram 20 mg	97	n. g. (36)		
Clerc 1994				
Venlafaxin 200 mg	33	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Fluoxetin 40 mg	34			
Costa e Silva 1998				
Venlafaxin 75–150 mg	196	n. g. (60)		n. g.
Fluoxetin 20–40 mg	186	n. g. (60)		
Dierick 1996				
Venlafaxin 75–150 mg	148	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Fluoxetin 20 mg	159			
Gentil 2000				
Venlafaxin 75–150 mg	57	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Amitriptylin 75–150 mg	58			
Keller 2007a				
Akutphase				
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	380 (49)		n. s. <sup>f</sup>
Fluoxetin 20–60 mg	266	132 (50)		
Kennedy 2008				
Venlafaxin XR 150 mg	139	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Agomelatin 50 mg	137			
Lemoine 2007				
Venlafaxin 75–150 mg	167	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Agomelatin 25–50 mg	165			
McPartlin 1998				
Venlafaxin XR 75 mg	175	n. g. (54) <sup>e</sup>		n. g.
Paroxetin 20 mg	161	n. g. (52) <sup>e</sup>		

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Remissionsraten in der HAMD (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Remissionsrate HAMD N (%) <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied <sup>b</sup> p-Wert	
			Placebo-Kontrolle	Aktiv-Kontrolle
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>				
Mehtonen 2000				
Venlafaxin 75–150 mg	75	40 (53) <sup>g</sup>		n. g.
Sertralin 50–100 mg	72	27 (38) <sup>g</sup>		
Montgomery 2004b				
Venlafaxin XR 75–150 mg	142		Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.	
Escitalopram 10–20 mg	146			
Samuelian 1998				
Venlafaxin 50–150 mg	52		Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.	
Clomipramin 50–150 mg	46			
Sauer 2003				
Venlafaxin ER 75–150 mg	76		Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.	
Amitriptylin ER 75–150 mg	75			
Shelton 2006				
Venlafaxin XR 75–225 mg	76		Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.	
Sertralin 50–150 mg	82			
Sir 2005				
Venlafaxin XR 75–225 mg	79	43 (54)		0,47
Sertralin 50–150 mg	79	47 (60)		
Tylee 1997				
Venlafaxin 75 mg	147		Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.	
Fluoxetin 20 mg	156			
Tzanakaki 2000				
Venlafaxin 75–225 mg	55	n. g. (41)		n. g.
Fluoxetin 20–60 mg	54	n. g. (36)		
Zhang 2000				
Venlafaxin max. 300 mg	20	15 (75)		„n. s.“
Amitriptylin max. 300 mg	20	13 (65)		
0600A-321-GMR-18105				
Venlafaxin 25–150 mg	64		Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.	
Maprotilin 25–150 mg	62			
0600A-326-GMR-20004				
Venlafaxin bis 225 mg	58		Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.	
Clomipramin bis 225 mg	60			
0600A-332-US-GMR-21989				
Venlafaxin 50–225 mg	24		Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.	
Fluoxetin 20–40 mg	23			
0600A1-347-FR-NE-CSR				
Venlafaxin 150 mg (BID)	31		Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.	
Venlafaxin 150 mg (TID)	32			
Fluvoxamin 200 mg (BID)	29			

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Remissionsraten in der HAMD (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Remissionsrate HAMD N (%) <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied <sup>b</sup> p-Wert	
			Placebo-Kontrolle	Aktiv-Kontrolle
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>				
0600A1-349-NE-UK-CSR				
Venlafaxin 75–150 mg	82	<i>Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.</i>		
Paroxetin 20–40 mg	85			
0600A1_351_GE-CSR_43127				
Venlafaxin 75–150 mg	69	<i>Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.</i>		
Moclobemid 300–450 mg	73			
0600-428-IT-SDC-3993				
Venlafaxin XR 75 mg	58	8 (14)		0,020
Paroxetin 20 mg	56	18 (32)		
600A-654-AU				
Venlafaxin 75–150 mg	108	<i>Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.</i>		
Fluoxetin 20–40 mg	118			
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156				
Venlafaxin ER 75 mg	32	<i>Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.</i>		
Fluoxetin 20 mg	31			
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>				
Cunningham 1994				
Venlafaxin 75–200 mg	65	<i>Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.</i>		
Trazodon 150–400 mg	71			
Placebo	75			
Nemeroff 2007				
Venlafaxin IR 75–225 mg	96	31 (32) <sup>h</sup>	0,250 <sup>i</sup>	
Fluoxetin 20–60 mg	101	28 (28) <sup>h</sup>		
Placebo	101	22 (22) <sup>h</sup>		
Rudolph 1999				
Venlafaxin XR 75–225 mg	95	n. g. (37)	≤ 0,05	≤ 0,05
Fluoxetin 20–60 mg	103	n. g. (22)	„n. s.“	
Placebo	97	n. g. (18)		
Silverstone 1999				
Venlafaxin IR 75–225 mg	122	56 (46)	≤ 0,05	„n. s.“
Fluoxetin 20–60 mg	119	53 (45)	≤ 0,05	
Placebo	118	26 (24)		
0600B-367-EU GMR-25782				
Venlafaxin 75 mg	82	45 (55)	0,36 <sup>i</sup>	
Venlafaxin 150 mg	75	41 (55)		
Paroxetin 20mg	80	35 (44)		
Placebo	81	37 (46)		
0600A1-372-US-GMR-32822				
Venlafaxin 200–375 mg	133	<i>Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.</i>		
Fluoxetin 40–80 mg	135			
Placebo	139			

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Remissionsraten in der HAMD (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Remissionsrate HAMD N (%) <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied <sup>b</sup> p-Wert	
			Placebo-Kontrolle	Aktiv-Kontrolle
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>				
<i>0600C1-402-US-CA-CSR-48579</i>				
Venlafaxin ER 75–300 mg	287	130 (45)	<i>n. g.</i>	<i>n. g.</i>
Sertralin max 50–200 mg	288	121 (42)	<i>n. g.</i>	
Placebo	98	35 (36)		
<i>GMA-016-CSR</i>				
Venlafaxin 375 mg	91	<i>n. g.</i>	<i>n. g.</i>	<i>n. g.</i>
Fluoxetin 80 mg	99	<i>n. g.</i>	<i>n. g.</i>	
Placebo	95	<i>n. g.</i>		
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>				
<i>0600B-671-UK</i>				
Venlafaxin ER 75–300 mg	194	<i>n. g.</i>		0,736 <sup>j</sup>
Citalopram 20–60 mg	202	<i>n. g.</i>		
<b>Studien mit älteren Patienten</b>				
Kok 2007				
Venlafaxin ER 75–375 mg	40	9 (23)		0,352
Nortriptylin 75–200 mg	41	13 (32)		
Mahapatra 1997				
Venlafaxin 50–150 mg	42	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Dosulepin 50–150 mg	47			
Schatzberg 2006				
Venlafaxin IR 75–225 mg	93	<i>n. g.</i> (29) <sup>h,k</sup>	0,360 <sup>i</sup>	
Fluoxetin 20–60 mg	99	<i>n. g.</i> (20) <sup>h,k</sup>		
Placebo	96	<i>n. g.</i> (24) <sup>h,k</sup>		
Smeraldi 1998				
Venlafaxin 75–150 mg	55	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Clomipramin 50–100 mg	58			
Trazodon 150–300 mg	57			
Trick 2004				
Venlafaxin IR 75 mg	39	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Dosulepin 75 mg	42			

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Remissionsraten in der HAMD (Venlafaxin)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.*

a: Zahl der Patienten in Auswertung

b: Wenn nicht anders angegeben: ITT-LOCF-Auswertung

c: Wenn nicht anders angegeben: Daten zur HAMD-Remissionsdefinition und Version aus Tabelle 55

d: In der Publikation als „full response“ definiert, das Kriterium ist mit den in anderen Studien angegebenen Remissionsdefinitionen konsistent

e: Als „clinical recovery“ definiert

f: Angegebener p-Wert = 0,719 unklar

g: Die Prozentangaben wurden hier neu berechnet für die ITT-Population.

h: Es wurden 2 Kriterien für Remission angegeben (siehe Definitionentabelle). Beide Outcomes sind berichtet, hier sind die Daten zu  $HAMD-17 \leq 7$  dargestellt. (Bei Schatzberg wurde nur diese a-priori festgelegt.)

i: Zwischen allen 3 Gruppen

j: p-Wert für  $HAMD \leq 7$  (nicht explizit als Remission definiert, aber konsistent mit Definitionen anderer Studien)

k: Aus Abbildung geschätzt

BID: 2-mal täglich Dosierungsschema, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, ITT: Intention-to-Treat, IR: immediate release, n. g.: Das Kriterium wird genannt, es werden aber keine Daten berichtet., n. s.: nicht signifikant, LOCF: Last Observation Carried Forward, ODT: orally disintegrating tablets, TID: 3-mal täglich Dosierungsschema, XL / XR / ER: extended release

Tabelle 57: Remissionsraten in der MADRS (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Remissionsrate MADRS N (%) <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied <sup>b</sup> p-Wert	
			Placebo- Kontrolle	Aktiv- Kontrolle
<b>Akutstudien</b>				
<b>lediglich placebokontrolliert</b>				
Cunningham 1997				
Venlafaxin XR 75–150 mg	92	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Venlafaxin IR 75–150 mg	87			
Placebo	99			
Khan 1998				
Venlafaxin 75 mg	85	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Venlafaxin 150 mg	90			
Venlafaxin 200 mg	83			
Placebo	95			
Mendels 1993				
Venlafaxin 50–75 mg	72	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Venlafaxin 150–200 mg	77			
Placebo	75			
Rudolph 1998				
Venlafaxin 75 mg	77	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Venlafaxin 225 mg	79			
Venlafaxin 375 mg	75			
Placebo	92			
Schweizer 1994				
Venlafaxin 75–225 mg	64	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Placebo	77			
Thase 1997				
Venlafaxin XR 75–225 mg	91	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Placebo	100			
0600C1-217-US-CSR-45150				
Venlafaxin ER 75–225 mg	n. g.	<i>Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.</i>		
Placebo	n. g.			
600A-303-US				
Venlafaxin 75–225 mg	70	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Placebo	79			
0600A1-343-GMR-25304				
Venlafaxin 150 mg	66	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Venlafaxin 225 mg	68			
Placebo	71			
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642				
Venlafaxin 225–375 mg	160	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Placebo	61			

(Fortsetzung)



Tabelle 57 (Fortsetzung): Remissionsraten in der MADRS (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Remissionsrate MADRS N (%) <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied <sup>b</sup> p-Wert	
			Placebo- Kontrolle	Aktiv-Kontrolle
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>				
Alves 1999				
Venlafaxin 75–150 mg	40		Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.	
Fluoxetin 20–40 mg	47			
Benkert 1996				
Venlafaxin 150 mg	85		Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.	
Imipramin 200 mg	82			
Benkert 2006				
Venlafaxin XR 225 mg	115		Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.	
Mirtazapin ODT 45 mg	127			
Bielski 2004				
Venlafaxin XR 225 mg	98	n. g. (37)		„n. s.“
Escitalopram 20 mg	97	n. g. (41)		
Clerc 1994 (n = 68 randomisiert)				
Venlafaxin 200 mg	33		Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.	
Fluoxetin 40 mg	34			
Costa e Silva 1998				
Venlafaxin 75–150 mg	196		Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.	
Fluoxetin 20–40 mg	186			
Dierick 1996				
Venlafaxin 75–150 mg	148		Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.	
Fluoxetin 20 mg	159			
Gentil 2000				
Venlafaxin 75–150 mg	57		Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.	
Amitriptylin 75–150 mg	58			
Kennedy 2008				
Venlafaxin XR 150 mg	139	n. g. (67)		-6,09 (-16,88; 4,71); „n. s.“
Agomelatin 50 mg	137	n. g. (73)		
Lemoine 2007				
Venlafaxin 75–150 mg	167		Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.	
Agomelatin 25–50 mg	165			
McPartlin 1998				
Venlafaxin XR 75 mg	175	n. g. (48)		n. g.
Paroxetin 20 mg	161	n. g. (46)		
Mehtonen 2000				
Venlafaxin 75–150 mg	75		Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.	
Sertralin 50–100 mg	72			
Montgomery 2004b				
Venlafaxin XR 75–150 mg	142	99 (70)		n. g.
Escitalopram 10–20 mg	146	102 (70)		

(Fortsetzung)

Tabelle 57 (Fortsetzung): Remissionsraten in der MADRS (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Remissionsrate MADRS N (%) <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied <sup>b</sup> p-Wert	
			Placebo- Kontrolle	Aktiv- Kontrolle
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>				
Samuelian 1998				
Venlafaxin 50–150 mg	51		Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.	
Clomipramin 50–150 mg	46			
Tylee 1997				
Venlafaxin 75 mg	147	n. g. (35)	n. g.	
Fluoxetin 20 mg	156	n. g. (34)		
Tzanakaki 2000				
Venlafaxin 75–225 mg	55		Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.	
Fluoxetin 20–60 mg	54			
0600A-321-GMR-18105				
Venlafaxin 25–150 mg	64		Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.	
Maprotilin 25–150 mg	62			
0600A-326-GMR-20004				
Venlafaxin bis 225 mg	58		Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.	
Clomipramin bis 225 mg	60			
0600A-332-US-GMR-21989				
Venlafaxin 50–225 mg	24		Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.	
Fluoxetin 20–40 mg	23			
0600A1-347-FR-NE-CSR				
Venlafaxin 150 mg (BID)	31		Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.	
Venlafaxin 150 mg (TID)	32			
Fluvoxamin 200 mg (BID)	29			
0600A1-349-NE-UK-CSR				
Venlafaxin 75–150 mg	82		Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.	
Paroxetin 20–40 mg	85			
0600A1_351_GE-CSR_43127				
Venlafaxin 75–150 mg	69		Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.	
Moclobemid 300–450 mg	73			
0600-428-IT-SDC-3993				
Venlafaxin XR 75 mg	58		Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.	
Paroxetin 20 mg	56			
600A-654-AU				
Venlafaxin 75–150 mg	112		Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.	
Fluoxetin 20–40 mg	125			
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156				
Venlafaxin ER 75 mg	32		Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.	
Fluoxetin 20 mg	31			

(Fortsetzung)

Tabelle 57 (Fortsetzung): Remissionsraten in der MADRS (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Remissionsrate MADRS N (%) <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied <sup>b</sup> p-Wert	
			Placebo- Kontrolle	Aktiv- Kontrolle
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>				
Cunningham 1994				
Venlafaxin 75–200 mg	65	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Trazodon 150–400 mg	71			
Placebo	75			
Lecrubier 1997				
Venlafaxin 75–150 mg	72	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Imipramin 75–150 mg	74			
Placebo	76			
Nemeroff 2007				
Venlafaxin IR 75–225 mg	96	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Fluoxetin 20–60 mg	100			
Placebo	101			
Rudolph 1999				
Venlafaxin XR 75–225 mg	95	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Fluoxetin 20–60 mg	103			
Placebo	97			
AKI30939				
Venlafaxin XR 75–150 mg	189	106 (56)	< 0,001	n. g.
Bupropion XL 150–300 mg	202	90 (45)	0,170	
Placebo	184	69 (38)		
WXL101497				
Venlafaxin XR 75–150 mg	182	93 (51)	< 0,001	n. g.
Bupropion XL 150–300 mg	187	87 (47)	0,004	
Placebo	197	63 (32)		
0600B-367-EU GMR-25782				
Venlafaxin 75 mg	82	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Venlafaxin 150 mg	75			
Paroxetin 20mg	80			
Placebo	81			
0600A1-372-US-GMR-32822				
Venlafaxin 200–375 mg	133	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Fluoxetin 40–80 mg	135			
Placebo	139			
0600C1-402-US-CA-CSR-48579				
Venlafaxin ER 75–300mg	256	135 (53)	0,004	0,033
Sertralin max 50–200mg	249	121 (49)	n. g.	
Placebo	86	30 (35)		
GMA-016-CSR				
Venlafaxin 375 mg	91	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Fluoxetin 80 mg	99			
Placebo	95			

(Fortsetzung)

Tabelle 57 (Fortsetzung): Remissionsraten in der MADRS (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Remissionsrate MADRS N (%) <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied <sup>b</sup> p-Wert	
			Placebo- Kontrolle	Aktiv- Kontrolle
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>				
Corya 2006				
Venlafaxin 75–375 mg	58	13 (22)		0,820
Fluoxetin 25 oder 50 mg	56	11 (20)		
<i>0600B-671-UK</i>				
Venlafaxin ER 75–300 mg	194	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Citalopram 20–60 mg	202			
<b>Studien mit älteren Patienten</b>				
Allard 2004				
Venlafaxin 75–150 mg	73	n. g. (19) <sup>d</sup>		„n. s.“
Citalopram 20–30 mg	75	n. g. (23) <sup>d</sup>		
De Vasconcelos Cunha 2007				
Venlafaxin IR 37,5–131,25 mg	14	Keine Remissionsdaten auf MADRS berechnet.		
Placebo	17			
Kok 2007 (+ Letter zu Cardiovascular effects)				
Venlafaxin ER 75–375 mg	40	11 (28)		0,381
Nortriptylin 75–200 mg	41	15 (37)		
Mahapatra 1997				
Venlafaxin 50–150 mg	42	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Dosulepin 50–150 mg	47			
Schatzberg 2006				
Venlafaxin IR 75–225 mg	93	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Fluoxetin 20–60 mg	99			
Placebo	96			
Smeraldi 1998				
Venlafaxin 75–150 mg	55	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Clomipramin 50–100 mg	58			
Trazodon 150–300 mg	57			
Trick 2004				
Venlafaxin IR 75 mg	39	n. g. (48)		0,062 <sup>e</sup>
Dosulepin 75 mg	42	n. g. (28)		
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>				
a: Zahl der Patienten in Auswertung				
b: Wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung				
c: Wenn nicht anders angegeben: Daten zu MADRS-Remissionsdefinition aus Tabelle 55.				
d: Es wird nicht klar, auf welche Population sich die %-Angaben beziehen.				
e: Berechnung des IQWiG ( $\chi^2$ Test)				
BID: 2-mal täglich Dosierungsschema, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, ITT: Intention-to-Treat, IR: immediate release, n. g.: Das Kriterium wird genannt, es werden aber keine Daten berichtet., n. s.: nicht signifikant, LOCF: Last Observation Carried Forward, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, ODT: orally disintegrating tablets, TID: 3-mal täglich Dosierungsschema, XL / XR / ER: extended release				

Tabelle 58: Kombinierte Remissionsraten (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Globale Remissionsrate N (%) <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied <sup>b</sup> p-Wert	
			Placebo- Kontrolle	Aktiv- Kontrolle
<b>Akutstudien</b>				
<b>aktiv- kontrolliert</b>				
Gentil 2000				
Venlafaxin 75–150 mg	57	n. g. (58)	„n. s.“	
Amitriptylin 75–150 mg	58	n. g. (55)		
Shelton 2006				
Venlafaxin XR 75–225 mg	76	37 (49)	0,168	
Sertralin 50–150 mg	82	31 (38)		
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>				
a: Zahl der Patienten in Auswertung				
b: Wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung				
c: Daten zur Remissionsdefinition aus Tabelle 55				
XR: extended release, LOCF: Last Observation Carried Forward, n. g.: Das Kriterium wird genannt, es werden aber keine Daten berichtet., n. s.: nicht signifikant				

## Ergebnisse der Meta-Analysen – Remission

Abbildung 64 bis Abbildung 72 zeigen die Meta-Analysen zur Zielgröße Remission. Den Ergebnissen liegen folgende methodische Überlegungen zugrunde: Es wurde zunächst ein relevanter Studienpool für diese Analysen identifiziert (Gesamtheit der „Kurzzeit“-Akutstudien bis 14 Wochen). Hierbei wurden die Studien mit therapieresistenten und mit älteren Patienten in den „Kurzzeit“-Gesamtpool miteinbezogen.

Zwei Studien mit älteren Patienten konnten von vornherein in keinen Pool miteinbezogen werden: Allard 2004 und Trick 2004 hatten eine Studiendauer von 6 Monaten und waren somit als „Langzeit“-Akutstudien einzustufen. Als ausschließlich aktivkontrollierte Studien mit verschiedenen Komparatoren (Citalopram und Dosulepin) war jedoch keine Zusammenfassung möglich und die Daten der beiden Studien werden in diesem und allen folgenden Kapiteln einzeln diskutiert (siehe Kapitel zu Einzelergebnissen der Studien oben).

Anhand des relevanten Studienpools wurden nun die aufgrund der Vergleichssubstanzen möglichen Meta-Analysen durchgeführt. Es resultierten:

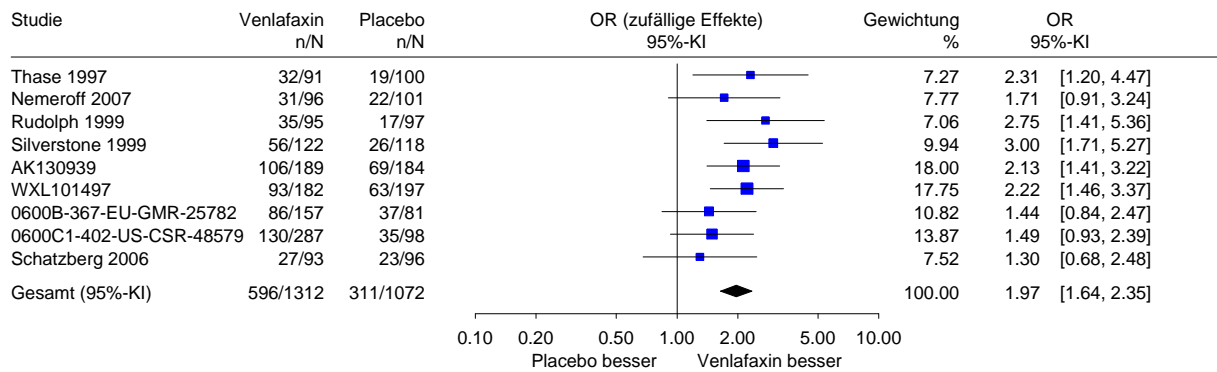
- eine Analyse vs. Placebo
- eine Analyse vs. SSRI
- eine Analyse vs. TZA (tri- und tetrazyklische Antidepressiva)

- 6 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz

Somit waren fast alle verfügbaren Einzelstudienresultate (bis auf die unter Ergebnisse der Einzelstudien genannten) in Meta-Analysen enthalten.

Die Ergebnisse der beiden relevanten Skalen HAMD und MADRS sowie die Ergebnisse kombinierter Remissionskriterien wurden für dieses dichotome Outcome in einem Pool zusammengefasst. Lagen in einer Studie Ergebnisse zu beiden Skalen vor, wurden die HAMD-Daten verwendet. Beinhaltete eine Studie mehr als einen Dosisarm zu einer Substanz, wurden die vorhandenen Dosisarme zusammengefasst.

Remission  
Venlafaxin vs. Placebo

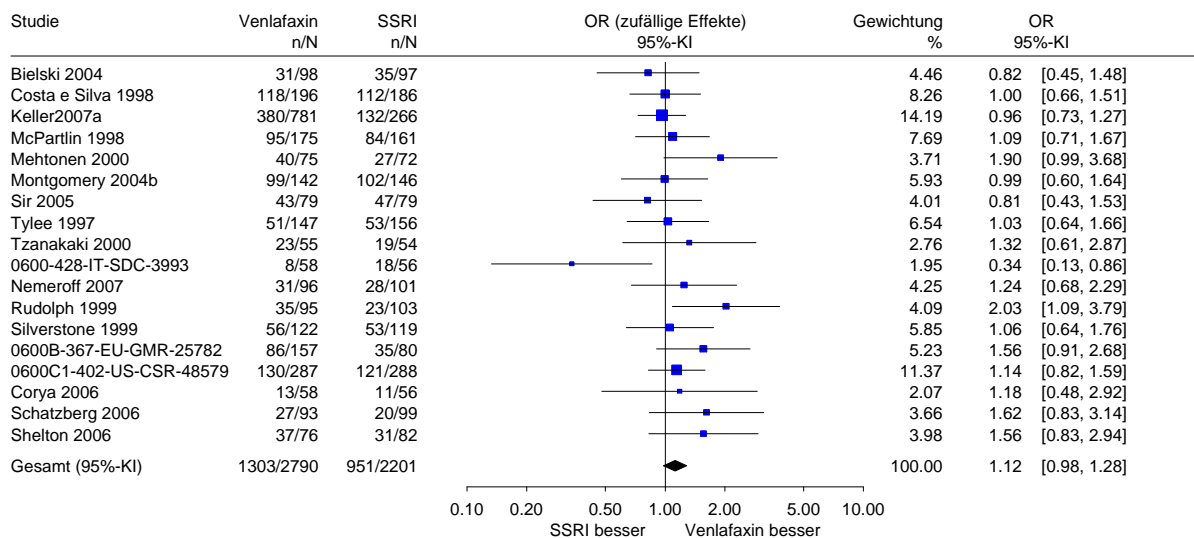


Heterogenität:  $Q=8.19$ ,  $df=8$  ( $p=0.416$ ),  $I^2=2.3\%$   
Gesamteffekt: Z Score= $7.39$  ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.002$

Abbildung 64: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Remission  
Venlafaxin vs. SSRI

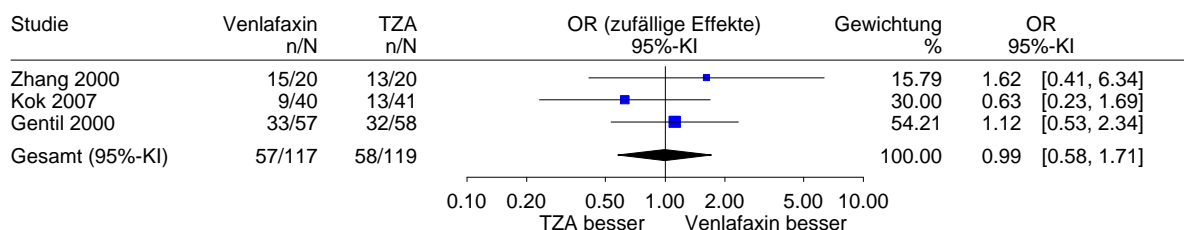


Heterogenität:  $Q=20.16$ ,  $df=17$  ( $p=0.266$ ),  $I^2=15.7\%$   
Gesamteffekt: Z Score= $1.68$  ( $p=0.093$ ),  $\tau^2=0.013$

Abbildung 65: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Remission  
Venlafaxin vs. TZA

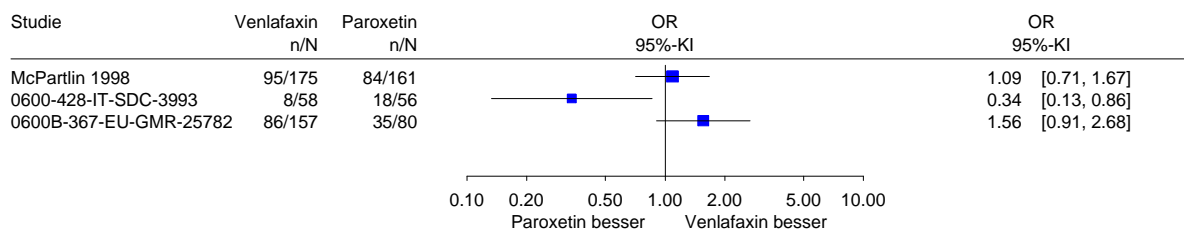


Heterogenität:  $Q=1.42$ ,  $df=2$  ( $p=0.492$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-0.02$  ( $p=0.985$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 66: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, TZA: Tri- und tetrazyklische Antidepressiva, vs.: versus

Remission  
Venlafaxin vs. Paroxetin

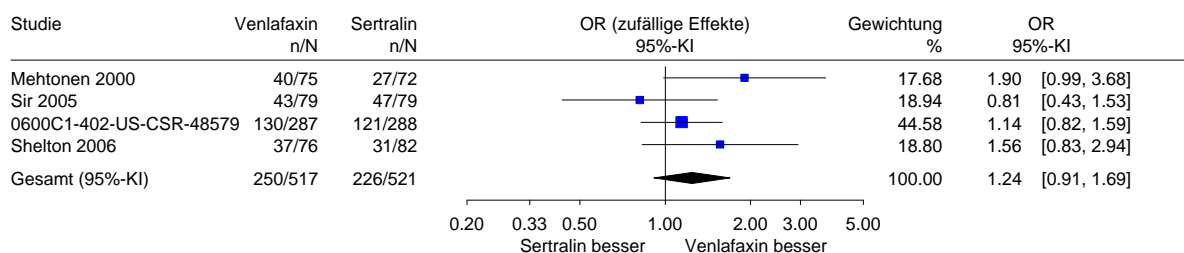


Heterogenität:  $Q=7.71$ ,  $df=2$  ( $p=0.021$ ),  $I^2=74.1\%$

Abbildung 67: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Remission  
Venlafaxin vs. Sertralin



Heterogenität:  $Q=4.08$ ,  $df=3$  ( $p=0.253$ ),  $I^2=26.4\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=1.39$  ( $p=0.166$ ),  $\tau^2=0.027$

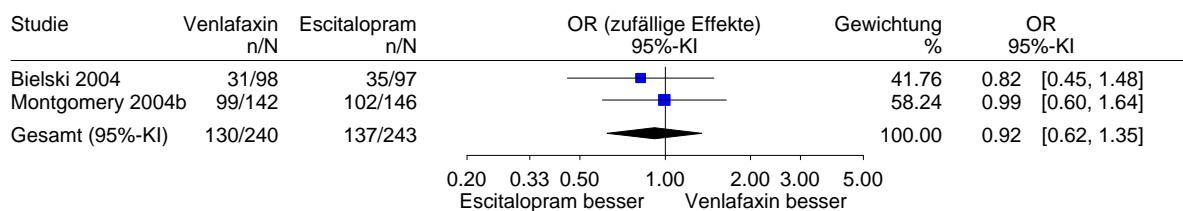
Abbildung 68: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus



## Remission

## Venlafaxin vs. Escitalopram



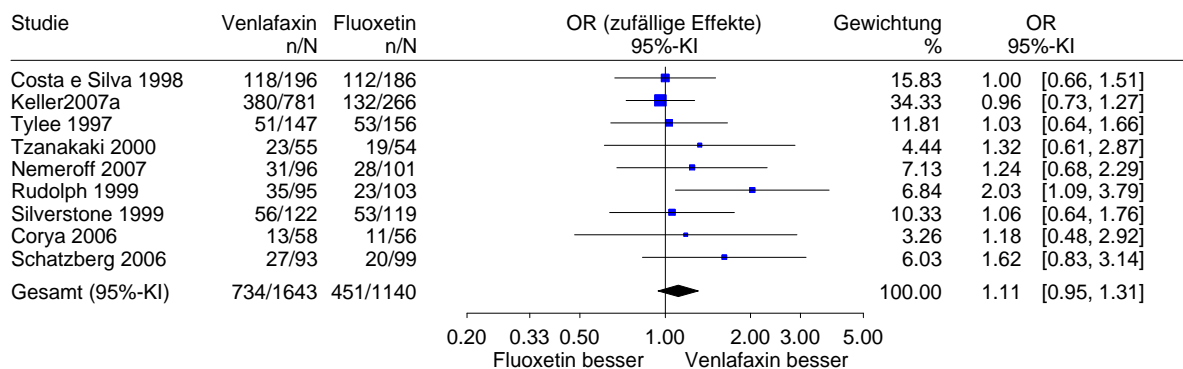
Heterogenität:  $Q=0.23$ ,  $df=1$  ( $p=0.629$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-0.44$  ( $p=0.657$ ),  $\tau^2=0.000$

## Abbildung 69: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

## Remission

## Venlafaxin vs. Fluoxetin



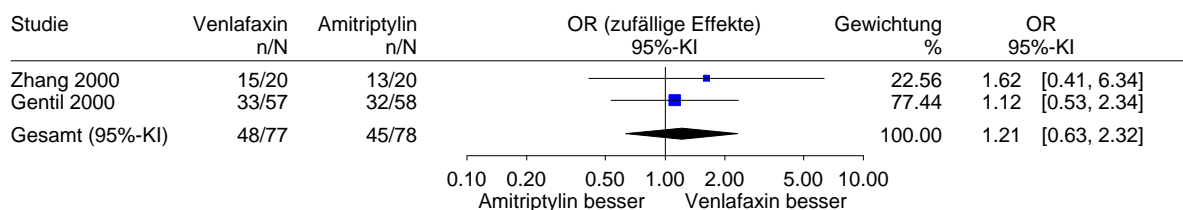
Heterogenität:  $Q=6.57$ ,  $df=8$  ( $p=0.584$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=1.28$  ( $p=0.199$ ),  $\tau^2=0.000$

## Abbildung 70: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

## Remission

## Venlafaxin vs. Amitriptylin

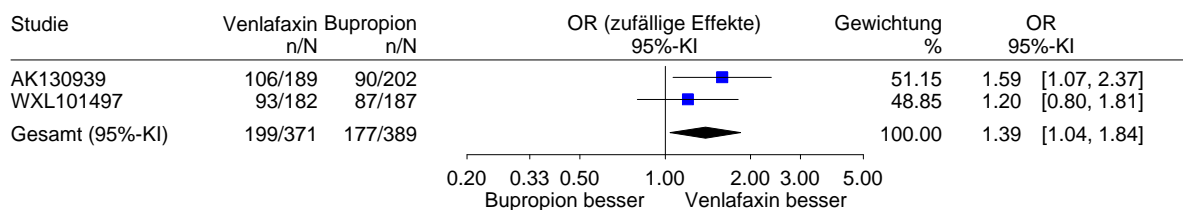


Heterogenität:  $Q=0.22$ ,  $df=1$  ( $p=0.642$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=0.59$  ( $p=0.558$ ),  $\tau^2=0.000$

## Abbildung 71: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Amitriptylin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Remission  
Venlafaxin vs. Bupropion



Heterogenität:  $Q=0.92$ ,  $df=1$  ( $p=0.337$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=2.24$  ( $p=0.025$ ),  $\tau^2=0.000$

#### Abbildung 72: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Abbildung 64 stellt den Vergleich von Venlafaxin und Placebo für die Remission dar. Es zeigte sich ein klarer Effekt zugunsten von Venlafaxin anhand eines statistisch signifikanten Ergebnisses. Das Resultat gründete auf einer homogenen Datenbasis. Die Betrachtung der Ergebnisse einzelner, spezieller Studiengruppen (Studien mit hohen / niedrigen Dosierungen, fixes vs. flexibles Dosierungsschema, für eine Substanz relativ niedriger dosierte Studien) ließ keine Abweichungen erkennen, welche eine weitere und eingehendere Analyse dieses Ergebnisses nötig gemacht hätten. Das Resultat wurde auch anhand einer Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Studien mit groben Mängeln bestätigt (siehe Abschnitt 5.3.4).

Der Vergleich von Venlafaxin und SSRI bzw. TZA (Abbildung 65 und Abbildung 66) erbrachte keine statistisch signifikanten Unterschiede bei niedriger bis fehlender Heterogenität. Auch hier fanden sich für spezielle Studiengruppen keine besonderen Abweichungen. Eine Betrachtung der Studien, für welche die Venlafaxin-Formulierung (IR oder ER / XR) angegeben wurde, war hierbei nur limitiert möglich, da eine große Anzahl von Retard-Formulierungen einer kleinen Anzahl von Studien mit IR gegenüberstand und viele Studien keine Angabe zur Formulierung machten. Anhand des Entwicklungszyklus von Venlafaxin (zuerst IR, dann ER / XR) ist jedoch zu vermuten, dass sehr frühe Studien zwar die IR-Formulierung verwendeten, dies jedoch nicht spezifizierten. Eine gewisse Verzerrung aufgrund dieses Umstands konnte bei vielen fehlenden Angaben nicht ausgeschlossen werden. Auf eine nähere Betrachtung dieser Gruppen wurde aufgrund des Risikos für ein artifizielles Ergebnis verzichtet.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zu den Wirkstoffklassen SSRI und TZA (nicht statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Venlafaxin) zeigte sich auch in den folgenden Meta-Analysen (Abbildung 67 bis Abbildung 71) zum Vergleich von Venlafaxin und den einzelnen aktiven Vergleichssubstanzen Sertralin, Escitalopram, Fluoxetin und Amitriptylin. Es ergab sich für keine der Einzelsubstanzen im Vergleich zu Venlafaxin ein statistisch signifikanter Unterschied in der Remissionsrate. Das Ergebnis für den Vergleich von Paroxetin und Venlafaxin hatte eine zu hohe Heterogenität, um eine Aussage über den Gesamtpool treffen

zu können. Die Ergebnisse der hier eingegangenen 3 Einzelstudien erreichten in 2 Studien keine statistische Signifikanz bei numerisch besseren Ergebnissen für Venlafaxin, eine Studie ging mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Paroxetin in die Meta-Analyse ein. Damit ist der Effekt im Vergleich von Paroxetin und Venlafaxin als unklar zu bewerten. Die Studie von Kok 2007 war zwar im Pool der TZA-Studien enthalten, konnte aber in keine Einzelsubstanzeanalyse (Komparator Nortriptylin) integriert werden. Ihr Ergebnis deckte sich mit den Resultaten der Meta-Analysen zu Einzelsubstanzen (kein statistisch signifikanter Unterschied von Venlafaxin und Nortriptylin). In Abbildung 72 schließlich wird die Analyse der beiden Studien mit Bupropion als Vergleichssubstanz dargestellt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Venlafaxin gegenüber Bupropion bei homogener Datenlage.

Somit ergab sich für die Zielgröße Remission in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin. Der Vergleich von Venlafaxin mit den Wirkstoffklassen SSRI und TZA erbrachte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin. Dieses Ergebnis zeigte sich auch für die Vergleiche mit den Einzelsubstanzen Sertralin, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Nortriptylin (ältere Patienten), Amitriptylin, Mirtazapin, Agomelatin und Citalopram (therapieresistente Patienten). Auch in der „Langzeit“-Akuttherapie mit älteren Patienten gegenüber den Komparatoren Citalopram und Dosulepin zeigte sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin. Im Vergleich von Venlafaxin und Bupropion ergab sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin.

### **5.3.2.2 Änderung der depressiven Symptomatik**

#### **Ansprechen (Response)**

##### **Hamilton Depression (Rating) Scale (HAMD)**

Die jeweiligen Definitionen für den Parameter Ansprechen sind Tabelle 55 zu entnehmen. In 41 der 60 Akutstudien wurden die HAMD-Ansprechraten als Ergebnisparameter definiert oder Daten angegeben, die einer gängigen Definition entsprachen.

Eine Response (Ansprechen auf die Behandlung) wurde in der überwiegenden Zahl der Akutstudien angenommen, wenn zum Studienende der HAMD-Score (verschiedene Versionen und ohne Versionsangabe) um mindestens 50 % verringert war. Ein abweichendes Kriterium für das Ansprechen wurde von Zhang 2000 definiert. Hier wurden in den Kategorien „vollständige Remission“ und „signifikante Verbesserung“ Patienten erfasst, deren HAMD-Score zum Studienende um mindestens 60 % verbessert war.

Daten zu Ansprechraten in der HAMD waren in 40 Studien berichtet (eine Studie mit Definition zum Ansprechen berichtete keine Daten). Die Vollständigkeit der Daten variierte erheblich (komplett für alle Behandlungsgruppen berichtete Raten bis zu einzelnen p-Werten oder der Aussage „nicht signifikant“, siehe Tabelle 59).

### **Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)**

Die Definitionen zu Ansprechraten für die MADRS sind in Tabelle 55 dargestellt. In 40 Akutstudien wurden Kriterien definiert oder Daten angegeben, die einer gängigen Definition entsprachen.

Hierbei wurde in allen Studien ein Ansprechen angenommen, wenn zum Studienende der MADRS-Score um mindestens 50 % verringert war.

Insgesamt berichteten 39 Studien mit Definitionen zum Ansprechen für die MADRS Daten (siehe Tabelle 60). Die Vollständigkeit der Daten variierte auch hier deutlich.

### **Kombinierte Ansprechraten**

Wie bei der Remission wurden auch zur Auswertung der Ansprechraten zunächst primär die Daten für HAMD und MADRS extrahiert, bei fehlenden Daten für diese beiden Skalen wurden der CGI oder etwaige kombinierte Kriterien herangezogen. Die Definitionen der kombinierten oder auf CGI-Daten basierenden Kriterien zum Ansprechen sind Tabelle 55 zu entnehmen.

In 45 Studien wurden solche Kriterien (kombiniert oder CGI alleine) zum Ansprechen definiert. Eine ausschließliche Definition auf dieser Basis (keine Daten für HAMD oder MADRS alleine) war jedoch nur bei 6 Studien gegeben, für die bei 5 Studien auch Daten vorlagen (siehe Tabelle 61). Hierbei wurde ein Ansprechen angenommen, wenn zum Studienende der MADRS-Score oder der HAMD-21-Score um mindestens 50 % verringert war und der CGI-Score 1 oder 2 betrug. Bei Smeraldi 1998 musste ausschließlich eine 50%ige Verringerung von HAMD oder MADRS vorliegen.

### **Ergebnisse der Einzelstudien – Ansprechen**

Tabelle 59, Tabelle 60 und Tabelle 61 ermöglichen einen Überblick der Daten zum Parameter Ansprechen. Die jeweiligen Ergebnisse der Einzelstudien für HAMD, MADRS und kombinierte Kriterien werden hierbei getrennt dargestellt. Die Betrachtung der Meta-Analysen zu Ansprechraten erfolgt nach den oben genannten Tabellen.

Vier Studien konnten nicht in eine Meta-Analyse integriert werden:

Die beiden einzigen „Langzeit“-Akutstudien an älteren Patienten (6 Monate Studiendauer) Allard 2004 und Trick 2004 mit den jeweiligen Komparatoren Citalopram bzw. Dosulepin konnten nicht zusammengefasst werden.

Beide Studien berichteten Ansprechraten zur MADRS, Trick 2004 lieferte auch HAMD-Daten. Für den Vergleich von Venlafaxin und Citalopram wurde bei Allard 2004 ein nicht statistisch signifikanter Unterschied berichtet, ein p-Wert wurde nicht angegeben. Bei Trick

2004 ergab sich im Vergleich von Venlafaxin gegenüber Dosulepin ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied für die Ansprechraten von HAMD und MADRS.

Die placebo- und Fluoxetin-kontrollierte Akutstudie GMA-016-CSR berichtete lediglich statistisch signifikante p-Werte für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo bzw. Fluoxetin. Da die Richtung dieses Effekts mangels Werten nicht einschätzbar war, konnte keine Interpretation erfolgen.

Die aktivkontrollierte Studie von Benkert 2006 untersuchte den Vergleich von Venlafaxin und Mirtazapin. Für die Ansprechraten in der HAMD wurde angegeben, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Substanzen bestand.

Tabelle 59: Ansprechraten in der HAMD (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Ansprechrate HAMD N (%) <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied <sup>b</sup> p-Wert	
			Placebo- Kontrolle	Aktiv- Kontrolle
<b>Akutstudien</b>				
<b>lediglich placebokontrolliert</b>				
Cunningham 1997				
Venlafaxin XR 75–150 mg	92	64 (70)	< 0,001	
Venlafaxin IR 75–150 mg	87	46 (53)	0,005	
Placebo	99	32 (32)		
Khan 1998				
Venlafaxin 75 mg	83	38 (46)	< 0,05	
Venlafaxin 150 mg	89	37 (42)	„n. s.“	
Venlafaxin 200 mg	81	36 (44)	< 0,05	
Placebo	93	26 (28)		
Mendels 1993				
Venlafaxin 50–75 mg	72	31 (43)	„n. s.“	
Venlafaxin 150–200 mg	77	40 (51)	≤ 0,05	
Placebo	75	26 (35)		
Rudolph 1998				
Venlafaxin 75 mg	77	33 (43)	„n. s.“	
Venlafaxin 225 mg	79	42 (53)	< 0,01	
Venlafaxin 375 mg	75	41 (54)	< 0,01	
Placebo	92	28 (30)		
Schweizer 1994				
Venlafaxin 75–225 mg	64	42 (66)	< 0,05	
Placebo	78	31 (40)		
Thase 1997				
Venlafaxin XR 75–225 mg	91	53 (58)	0,001	
Placebo	100	29 (29)		
0600C1-217-US-CSR-45150				
Venlafaxin ER 75–225 mg	n. g.	<i>Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.</i>		
Placebo	n. g.			
600A-303-US				
Venlafaxin 75–225 mg	70	37 (53)	„n. s.“	
Placebo	79	32 (41)		
0600A1-343-GMR-25304				
Venlafaxin 150 mg	66	<i>Keine Ansprechraten auf HAMD berechnet.</i>		
Venlafaxin 225 mg	68			
Placebo	71			
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642				
Venlafaxin 225–375 mg	160	75 (47)	0,014	
Placebo	61	17 (28)		

(Fortsetzung)

Tabelle 59 (Fortsetzung): Ansprechraten in der HAMD (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Ansprechrate HAMD N (%) <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied <sup>b</sup> p-Wert	
			Placebo- Kontrolle	Aktiv- Kontrolle
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>				
Alves 1999				
Venlafaxin 75–150 mg	40	n. g. (87) <sup>d</sup>		„n. s.“
Fluoxetin 20–40 mg	47	n. g. (74) <sup>d</sup>		
Benkert 1996				
Venlafaxin 150 mg	85	44 (52)		0,44
Imipramin 200 mg	82	48 (59)		
Benkert 2006				
Venlafaxin XR 225 mg	115	n. g.		„n. s.“
Mirtazapin ODT 45 mg	127	n. g.		
Bielski 2004				
Venlafaxin XR 225 mg	98	n. g. (48)		„n. s.“
Escitalopram 20 mg	97	n. g. (61)		
Clerc 1994				
Venlafaxin 200 mg	33	24 (73)		0,08
Fluoxetin 40 mg	34	17 (50)		
Costa e Silva 1998				
Venlafaxin 75–150 mg	196	n. g. (70) <sup>d</sup>		0,152
Fluoxetin 20–40 mg	186	n. g. (58) <sup>d</sup>		
Dierick 1996				
Venlafaxin 75–150 mg	148	107 (72)		0,089
Fluoxetin 20 mg	159	100 (63)		
Gentil 2000				
Venlafaxin 75–150 mg	57	Keine Ansprechraten auf HAMD berechnet.		
Amitriptylin 75–150 mg	58			
Keller 2007a (Akutphase)				
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	567 (73)		0,478
Fluoxetin 20–60 mg	266	199 (75)		
Kennedy 2008				
Venlafaxin XR 150 mg	139	Keine Ansprechraten auf HAMD berechnet.		
Agomelatin 50 mg	137			
Lemoine 2007				
Venlafaxin 75–150 mg	167	n. g. (71)	n. g. (-15,35; 3,73); n. s.	
Agomelatin 25–50 mg	165	n. g. (76)		
McPartlin 1998				
Venlafaxin XR 75 mg	175	n. g. (75) <sup>d</sup>		„n. s.“
Paroxetin 20 mg	161	n. g. (73) <sup>d</sup>		

(Fortsetzung)

Tabelle 59 (Fortsetzung): Ansprechraten in der HAMD (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Ansprechrate HAMD N (%) <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied <sup>b</sup> p-Wert	
			Placebo- Kontrolle	Aktiv- Kontrolle
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>				
Mehtonen 2000				
Venlafaxin 75–150 mg	75	49 (65) <sup>e</sup>		n. g.
Sertralin 50–100 mg	72	41 (57) <sup>e</sup>		
Montgomery 2004b				
Venlafaxin XR 75–150 mg	142	Keine Ansprechraten auf HAMD berechnet.		
Escitalopram 10–20 mg	146			
Samuelian 1998				
Venlafaxin 50–150 mg	52	30 (59)		0,13
Clomipramin 50–150 mg	46	20 (43)		
Sauer 2003				
Venlafaxin ER 75–150 mg	76	30 (40)		0,372
Amitriptylin ER 75–150 mg	75	35 (47)		
Shelton 2006				
Venlafaxin XR 75–225 mg	76	49 (65)		0,220
Sertralin 50–150 mg	82	45 (55)		
Sir 2005				
Venlafaxin XR 75–225 mg	79	56 (71)		0,95
Sertralin 50–150 mg	79	56 (71)		
Tylee 1997				
Venlafaxin 75 mg	147	n. g. (65) <sup>d</sup>		0,352
Fluoxetin 20 mg	156	n. g. (69) <sup>d</sup>		
Tzanakaki 2000				
Venlafaxin 75–225 mg	55	Keine Ansprechraten auf HAMD berechnet.		
Fluoxetin 20–60 mg	54			
Zhang 2000				
Venlafaxin max. 300 mg	20	16 (80) <sup>f</sup>		n. g.
Amitriptylin max. 300 mg	20	15 (75) <sup>f</sup>		
0600A-321-GMR-18105				
Venlafaxin 25–150 mg	64	42 (66)		0,85
Maprotilin 25–150 mg	62	39 (63)		
0600A-326-GMR-20004				
Venlafaxin bis 225 mg	58	<i>Daten für HAMD Ansprechen liegen vor, ein Kriterium wurde aber nicht definiert.</i>		
Clomipramin bis 225 mg	60			
0600A-332-US-GMR-21989				
Venlafaxin 50–225 mg	24	14 (58)		n. g.
Fluoxetin 20–40 mg	23	15 (65)		
0600A1-347-FR-NE-CSR				
Venlafaxin 150 mg (BID)	31	<i>Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.</i>		
Venlafaxin 150 mg (TID)	32			
Fluvoxamin 200 mg (BID)	29			

(Fortsetzung)



Tabelle 59 (Fortsetzung): Ansprechraten in der HAMD (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Ansprechrate HAMD N (%) <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied <sup>b</sup> p-Wert	
			Placebo- Kontrolle	Aktiv- Kontrolle
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>				
0600A1-349-NE-UK-CSR Venlafaxin 75–150 mg	82		<i>Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.</i>	
Paroxetin 20–40 mg	85			
0600A1_351_GE-CSR_43127 Venlafaxin 75–150 mg	69		<i>Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.</i>	
Moclobemid 300–450 mg	73			
0600-428-IT-SDC-3993 Venlafaxin XR 75 mg	58	40 (69)		0,039
Paroxetin 20 mg	56	28 (50)		
600A-654-AU Venlafaxin 75–150 mg	108	<i>Keine Ansprechraten auf HAMD berechnet.</i>		
Fluoxetin 20–40 mg	118			
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156 Venlafaxin ER 75 mg	19	<i>Keine Ansprechraten auf HAMD berechnet.</i>		
Fluoxetin 20 mg	17			
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>				
Cunningham 1994 Venlafaxin 75–200 mg	65	31 (48)	„n. s.“	„n. s.“
Trazodon 150–400 mg	71	33 (46)	„n. s.“	
Placebo	75	30 (40)		
Nemeroff 2007 Venlafaxin IR 75–225 mg	96	51 (53)	< 0,025 <sup>g</sup>	„n. s.“
Fluoxetin 20–60 mg	100	45 (45)	„n. s.“	
Placebo	101	37 (37)		
Rudolph 1999 Venlafaxin XR 75–225 mg	95	n. g. (57)	n. g.	n. g.
Fluoxetin 20–60 mg	103	n. g. (50)	n. g.	
Placebo	97	n. g. (42)		
Silverstone 1999 Venlafaxin IR 75–225 mg	122	81 (66)	< 0,001	„n. s.“
Fluoxetin 20–60 mg	119	76 (64)	< 0,001	
Placebo	118	50 (42)		
0600B-367-EU GMR-25782 Venlafaxin 75 mg	82	55 (67)	0,41 <sup>h</sup>	
Venlafaxin 150 mg	75	45 (60)		
Paroxetin 20 mg	80	44 (55)		
Placebo	81	46 (57)		

(Fortsetzung)

Tabelle 59 (Fortsetzung): Ansprechraten in der HAMD (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Ansprechrate HAMD N (%) <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied <sup>b</sup> p-Wert	
			Placebo- Kontrolle	Aktiv- Kontrolle
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>				
<i>0600A1-372-US-GMR-32822</i>				
Venlafaxin 200–375 mg	133	86 (65)	< 0,001	„n. s.“
Fluoxetin 40–80 mg	135	74 (55)	0,005	
Placebo	139	52 (37)		
<i>0600C1-402-US-CA-CSR-48579</i>				
Venlafaxin ER 75–300 mg	287	174 (61)	„n. s.“	„n. s.“
Sertralin max 50–200 mg	288	167 (58)	„n. s.“	
Placebo	98	48 (49)		
<i>GMA-016-CSR</i>				
Venlafaxin 375 mg	91	n. g.	0,012	0,005
Fluoxetin 80 mg	99	n. g.	„n. s.“	
Placebo	95	n. g.		
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>				
<i>0600B-671-UK</i>				
Venlafaxin ER 75–300 mg		Keine Ansprechraten auf HAMD berechnet.		
Citalopram 20–60 mg				
<b>Studien mit älteren Patienten</b>				
Kok 2007				
Venlafaxin ER 75–375 mg	40	14 (35)		0,091
Nortriptylin 75–200 mg	41	22 (54)		
Mahapatra 1997				
Venlafaxin 50–150 mg	43	26 (60)		1,00
Dosulepin 50–150 mg	47	28 (60)		
Schatzberg 2006				
Venlafaxin IR 75–225 mg	93	n. g. (39) <sup>d</sup>	0,877 <sup>i</sup>	
Fluoxetin 20–60 mg	99	n. g. (37) <sup>d</sup>		
Placebo	96	n. g. (43) <sup>d</sup>		
Smeraldi 1998				
Venlafaxin 75–150 mg	55	Keine Ansprechraten auf HAMD berechnet.		
Clomipramin 50–100 mg	58			
Trazodon 150–300 mg	57			
Trick 2004				
Venlafaxin IR 75 mg	39	n. g. (80) <sup>j</sup>		0,92 <sup>k</sup>
Dosulepin 75 mg	42	n. g. (79) <sup>j</sup>		

(Fortsetzung)

Tabelle 59 (Fortsetzung): Ansprechraten in der HAMD (Venlafaxin)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.*

a: Zahl der Patienten in Auswertung

b: Wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung

c: Wenn nicht anders angegeben: Daten zur HAMD Responsedefinition und Version aus Tabelle 55

d: Aus Abbildung geschätzt

e: Die Prozentangaben wurden hier neu berechnet für die ITT-Population.

f: Berechnet, bezieht sich auf „vollständige“ Remission und „signifikant gebessert“ (Verbesserung  $\geq 60\%$ ).

g: Post-hoc-Test Venlafaxin vs. Placebo, Unterschied im Gesamtttest zwischen allen Gruppen nicht statistisch signifikant ( $p = 0,067$ ).

h: Gesamt p-Wert aus dem Fischers Exact Test

i: Zwischen allen 3 Gruppen

j: Wert für HAMD-Änderung  $\geq 50\%$  (nicht explizit als Ansprechen definiert, aber konsistent mit den in anderen Studien angegebenen Kriterien).

k: Berechnung des IQWiG ( $\chi^2$  Test)

BID: 2-mal täglich Dosierungsschema, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, ITT: Intention-to-Treat,

IR: immediate release, LOCF: Last Observation Carried Forward, n. g.: Das Kriterium wird genannt, es

werden aber keine Daten berichtet., n. s.: nicht signifikant, ODT: orally disintegrating tablets, TID: 3-mal täglich Dosierungsschema, XL / XR / ER: extended release

Tabelle 60: Ansprechraten in der MADRS (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Ansprechrate MADRS N (%) <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied <sup>b</sup> p-Wert	
			Placebo- Kontrolle	Aktiv- Kontrolle
<b>Akutstudien</b>				
<b>lediglich placebokontrolliert</b>				
Cunningham 1997				
Venlafaxin XR 75–150 mg	92	60 (65)	< 0,001	
Venlafaxin IR 75–150 mg	87	42 (48)	0,004	
Placebo	99	27 (27)		
Khan 1998				
Venlafaxin 75 mg	96	Keine Ansprechraten auf MADRS berechnet.		
Venlafaxin 150 mg	96			
Venlafaxin 200 mg	94			
Placebo	98			
Mendels 1993				
Venlafaxin 50–75 mg	72	32 (44)	„n. s.“	
Venlafaxin 150–200 mg	77	42 (55)	≤ 0,05	
Placebo	75	25 (33)		
Rudolph 1998				
Venlafaxin 75 mg	77	31 (40)	< 0,05	
Venlafaxin 225 mg	79	37 (47)	< 0,01	
Venlafaxin 375 mg	75	42 (56)	< 0,01	
Placebo	91	23 (25)		
Schweizer 1994				
Venlafaxin 75–225 mg	64	41 (64)	< 0,05	
Placebo	77	29 (38)		
Thase 1997				
Venlafaxin XR 75–225 mg	91	44 (48)	0,005	
Placebo	100	28 (28)		
0600C1-217-US-CSR-45150				
Venlafaxin ER 75–225 mg	n. g.	Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.		
Placebo	n. g.			
600A-303-US				
Venlafaxin 75–225 mg	70	35 (50)	„n. s.“	
Placebo	79	29 (37)		
0600A1-343-GMR-25304				
Venlafaxin 150 mg	66	Keine Ansprechraten auf MADRS berechnet.		
Venlafaxin 225 mg	68			
Placebo	71			
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642				
Venlafaxin 225–375 mg	160	81 (51)	< 0,001	
Placebo	61	15 (25)		

(Fortsetzung)

Tabelle 60 (Fortsetzung): Ansprechraten in der MADRS (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Ansprechrate MADRS N (%) <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied <sup>b</sup> p-Wert	
			Placebo-Kontrolle	Aktiv-Kontrolle
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>				
Alves 1999				
Venlafaxin 75–150 mg	40	n. g. (89) <sup>d</sup>		„n. s.“
Fluoxetin 20–40 mg	47	n. g. (74) <sup>d</sup>		
Benkert 1996				
Venlafaxin 150 mg	85	44 (52)		0,28
Imipramin 200 mg	82	50 (61)		
Benkert 2006			Keine Ansprechraten auf MADRS berechnet.	
Venlafaxin XR 225 mg	115			
Mirtazapin ODT 45 mg	127			
Bielski 2004				
Venlafaxin XR 225 mg	98	n. g. (48)		„n. s.“
Escitalopram 20 mg	97	n. g. (59)		
Clerc 1994				
Venlafaxin 200 mg	33	23 (70)		0,14
Fluoxetin 40 mg	34	17 (50)		
Costa e Silva 1998				
Venlafaxin 75–150 mg	196	n. g. (73) <sup>d</sup>		0,064
Fluoxetin 20–40 mg	186	n. g. (57) <sup>d</sup>		
Dierick 1996				
Venlafaxin 75–150 mg	148	102 (69)		0,40
Fluoxetin 20 mg	159	102 (64)		
Gentil 2000			Keine Ansprechraten auf MADRS berechnet.	
Venlafaxin 75–150 mg	57			
Amitriptylin 75–150 mg	58			
Kennedy 2008				
Venlafaxin XR 150 mg	139	n. g. (80)		-2,63 (-11,84; 6,59); „n. s.“
Agomelatin 50 mg	137	n. g. (83)		
Lemoine 2007			Keine Ansprechraten auf MADRS berechnet.	
Venlafaxin 75–150 mg	167			
Agomelatin 25–50 mg	165			
McPartlin 1998				
Venlafaxin XR 75 mg	175	n. g. (75) <sup>d</sup>		„n. s.“
Paroxetin 20 mg	161	n. g. (73) <sup>d</sup>		
Mehtonen 2000				
Venlafaxin 75–150 mg	75	n. g.		0,581
Sertralin 50–100 mg	72	n. g.		
Montgomery 2004b				
Venlafaxin XR 75–150 mg	142	113 (80)		„n. s.“
Escitalopram 10–20 mg	146	113 (77)		

(Fortsetzung)

Tabelle 60 (Fortsetzung): Ansprechraten in der MADRS (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Ansprechrate MADRS N (%) <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied <sup>b</sup> p-Wert	
			Placebo- Kontrolle	Aktiv- Kontrolle
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>				
Samuelian 1998				
Venlafaxin 50–150 mg	52	32 (62)		0,47
Clomipramin 50–150 mg	46	25 (54)		
Tylee 1997				
Venlafaxin 75 mg	147	n. g. (66)		0,150
Fluoxetin 20 mg	156	n. g. (72)		
Tzanakaki 2000				
Venlafaxin 75–225 mg	55	Keine Ansprechraten auf MADRS berechnet.		
Fluoxetin 20–60 mg	54			
0600A-321-GMR-18105				
Venlafaxin 25–150 mg	64	45 (70)		0,85
Maprotilin 25–150 mg	62	42 (68)		
0600A-326-GMR-20004				
Venlafaxin bis 225 mg	58	<i>Daten zu MADRS- Ansprechen verfügbar, jedoch kein Kriterium angegeben.</i>		
Clomipramin bis 225 mg	60			
0600A-332-US-GMR-21989				
Venlafaxin 50–225 mg	24	12 (50)		n. g.
Fluoxetin 20–40 mg	23	18 (78)		
0600A1-347-FR-NE-CSR				
Venlafaxin 150 mg (BID)	31	<i>Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.</i>		
Venlafaxin 150 mg (TID)	32			
Fluvoxamin 200 mg (BID)	29			
0600A1-349-NE-UK-CSR				
Venlafaxin 75–150 mg	82	<i>Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.</i>		
Paroxetin 20–40 mg	85			
0600A1_351_GE-CSR_43127				
Venlafaxin 75–150 mg	69	<i>Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.</i>		
Moclobemid 300–450 mg	73			
0600-428-IT-SDC-3993				
Venlafaxin XR 75 mg	58	40 (69)		0,061
Paroxetin 20 mg	56	29 (52)		
600A-654-AU				
Venlafaxin 75–150 mg	112	Keine Ansprechraten auf MADRS berechnet.		
Fluoxetin 20–40 mg	125			
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156				
Venlafaxin ER 75 mg	32	Keine Ansprechraten auf MADRS berechnet.		
Fluoxetin 20 mg	31			

(Fortsetzung)

Tabelle 60 (Fortsetzung): Ansprechraten in der MADRS (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Ansprechrate MADRS N (%) <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied <sup>b</sup> p-Wert	
			Placebo- Kontrolle	Aktiv- Kontrolle
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>				
Cunningham 1994				
Venlafaxin 75–200 mg	65	34 (52)	„n. s.“	„n. s.“
Trazodon 150–400 mg	71	33 (46)	„n. s.“	
Placebo	75	33 (44)		
Lecrubier 1997				
Venlafaxin 75–150 mg	78	n. g. (83)	„signifikant“	„signifikant“
Imipramin 75–150 mg	75	n. g. (66)		
Placebo	76	n. g. (63)		
Nemeroff 2007				
Venlafaxin IR 75–225 mg	96	50 (52)	0,009	n. g.
Fluoxetin 20–60 mg	100	44 (44)	n. g.	
Placebo	101	34 (34)		
Rudolph 1999				
Venlafaxin XR 75–225 mg	95	n. g. (58)	n. g.	n. g.
Fluoxetin 20–60 mg	103	n. g. (51)	n. g.	
Placebo	97	n. g. (39)		
AK130939				
Venlafaxin XR 75–150 mg	189	124 (66)	0,001	n. g.
Bupropion XL 150–300 mg	202	115 (57)	0,155	
Placebo	184	90 (49)		
WXL101497				
Venlafaxin XR 75–150 mg	182	118 (65)	< 0,001	n. g.
Bupropion XL 150–300 mg	187	106 (57)	0,033	
Placebo	197	90 (46)		
0600B-367-EU GMR-25782				
Venlafaxin 75 mg	82	54 (66)	0,63 <sup>e</sup>	
Venlafaxin 150 mg	75	43 (57)		
Paroxetin 20 mg	79	47 (59)		
Placebo	81	46 (57)		
0600A1-372-US-GMR-32822				
Venlafaxin 200–375 mg	133	92 (68)	< 0,001	„n. s.“
Fluoxetin 40–80 mg	135	78 (57)	0,004	
Placebo	139	56 (40)		
0600C1-402-US-CA-CSR-48579				
Venlafaxin ER 75–300 mg	256	170 (66)	0,010	
Sertralin 50–200 mg	249	165 (66)		0,010
Placebo	86	43 (50)		
GMA-016-CSR				
Venlafaxin 375 mg	91	n. g.	0,031	0,003
Fluoxetin 80 mg	99	n. g.	„n. s.“	
Placebo	95	n. g.		

(Fortsetzung)

Tabelle 60 (Fortsetzung): Ansprechraten in der MADRS (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Ansprechrate MADRS N (%) <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied <sup>b</sup> p-Wert	
			Placebo- Kontrolle	Aktiv- Kontrolle
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>				
Corya 2006				
Venlafaxin 75–375 mg	58	29 (50)		0,091
Fluoxetin 25 oder 50 mg	56	19 (34)		
0600B-671-UK				
Venlafaxin ER 75–300 mg	194	Keine Ansprechraten auf MADRS berechnet.		
Citalopram 20–60 mg	202			
<b>Studien mit älteren Patienten</b>				
Allard 2004				
Venlafaxin 75–150 mg	73	54 (74) <sup>f</sup>		„n. s.“
Citalopram 20–30 mg	75	55 (73) <sup>f</sup>		
De Vasconcelos Cunha 2007				
Venlafaxin IR 37,5–131,25 mg	14	8 (57) <sup>g</sup>	0,667	
Placebo	17	11 (65) <sup>g</sup>		
Kok 2007				
Venlafaxin ER 75–375 mg	40	18 (45)		0,733
Nortriptylin 75–200 mg	41	20 (49)		
Mahapatra 1997				
Venlafaxin 50–150 mg	43	26 (60)		0,53
Dosulepin 50–150 mg	47	25 (53)		
Schatzberg 2006				
Venlafaxin IR 75–225 mg	93	n. g. (41) <sup>d</sup>	0,648	0,324
Fluoxetin 20–60 mg	99	n. g. (36) <sup>d</sup>	0,597	
Placebo	96	n. g. (39) <sup>d</sup>		
Smeraldi 1998				
Venlafaxin 75–150 mg	55	Keine Ansprechraten auf MADRS berechnet.		
Clomipramin 50–100 mg	58			
Trazodon 150–300 mg	57			
Trick 2004				
Venlafaxin IR 75 mg	39	n. g. (76)		0,309 <sup>h</sup>
Dosulepin 75 mg	42	n. g. (86)		

(Fortsetzung)



Tabelle 60 (Fortsetzung): Ansprechraten in der MADRS (Venlafaxin)

<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Zahl der Patienten in Auswertung  b: Wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung  c: Wenn nicht anders angegeben: Daten zur MADRS-Responsedefinition aus Tabelle 55  d: Aus Abbildung geschätzt  e: Gesamt p-Wert aus dem Fisher's Exact Test.  f: Prozentangaben neu berechnet für ITT-Population  g: In der Publikation als „Remission“ definiert, Kriterium konsistent mit den üblichen Response-Definitionen.  h: Berechnung des IQWiG (<math>\chi^2</math> Test)</p> <p>BID: 2-mal täglich Dosierungsschema, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, ITT: Intention-to-Treat, IR: immediate release, LOCF: Last Observation Carried Forward, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, n. g.: Das Kriterium wird genannt, es werden aber keine Daten berichtet., n. s.: nicht signifikant, ODT: orally disintegrating tablets, TID: 3-mal täglich Dosierungsschema, XL / XR / ER: extended release</p>
--

Tabelle 61: Ansprechraten – kombiniertes oder auf CGI definiertes Kriterium (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Ansprechrate N (%) <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied <sup>b</sup> p-Wert	
			Placebo-Kontrolle	Aktiv-Kontrolle
<b>lediglich placebokontrolliert</b>				
<i>0600A1-343-GMR-25304</i>				
Venlafaxin 150 mg	66	<i>Ansprechraten auf CGI wurden berechnet, jedoch keine Definition angegeben.</i>		
Venlafaxin 225 mg	68			
Placebo	71			
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>				
<i>Gentil 2000</i>				
Venlafaxin 75–150 mg	57	n. g. (75)	„n. s.“	
Amitriptylin 75–150 mg	58	n. g. (76)		
<i>Tzanakaki 2000</i>				
Venlafaxin 75–225 mg	55	n. g. (65)	„n. s.“	
Fluoxetin 20–60 mg	54	n. g. (58)		
<i>600A-654-AU</i>				
Venlafaxin 75–150 mg	108	n. g.	n. g.	
Fluoxetin 20–40 mg	118	n. g.		
<i>TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156</i>				
Venlafaxin ER 75 mg	32	14 (44) <sup>d</sup>	0,685 <sup>e</sup>	
Fluoxetin 20 mg	31	12 (39) <sup>d</sup>		
<i>0600B-671-UK</i>				
Venlafaxin ER 75–300 mg	194	131 (68)	0,725	
Citalopram 20–60 mg	202	137 (68)		
<i>Smeraldi 1998</i>				
Venlafaxin 75–150 mg	55	n. g. (67) <sup>f</sup>	n. g.	n. g.
Clomipramin 50–100 mg	58	n. g. (80) <sup>f</sup>		
Trazodon 150–300 mg	57	n. g. (50) <sup>f</sup>		

(Fortsetzung)

Tabelle 61 (Fortsetzung): Ansprechraten – kombiniertes oder auf CGI definiertes Kriterium (Venlafaxin)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.*

a: Zahl der Patienten in Auswertung

b: Wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung

c: Wenn nicht anders angegeben: Daten zur Responsedefinition aus Tabelle 55

d: Prozente neu berechnet für die ITT-LOCF-Population

e: Berechnung des IQWiG ( $\chi^2$  Test)

f: Globales Ansprechen

CGI: Clinical Global Impressions Scale, ER: extended release, ITT: Intention-to-Treat, LOCF: Last Observation Carried Forward, n. g.: Das Kriterium wird genannt, es werden aber keine Daten berichtet., n. s.: nicht signifikant

### Ergebnisse der Meta-Analysen – Ansprechen

Abbildung 73 bis Abbildung 85 stellen die Meta-Analysen zum Ansprechen dar. Es wurde zunächst wieder ein relevanter Studienpool für diese Analysen identifiziert (Gesamtheit der „Kurzzeit“-Akutstudien bis 14 Wochen), unter Einbeziehen der Studien mit therapieresistenten und mit älteren Patienten.

Anhand des relevanten Studienpools wurden folgende Meta-Analysen durchgeführt:

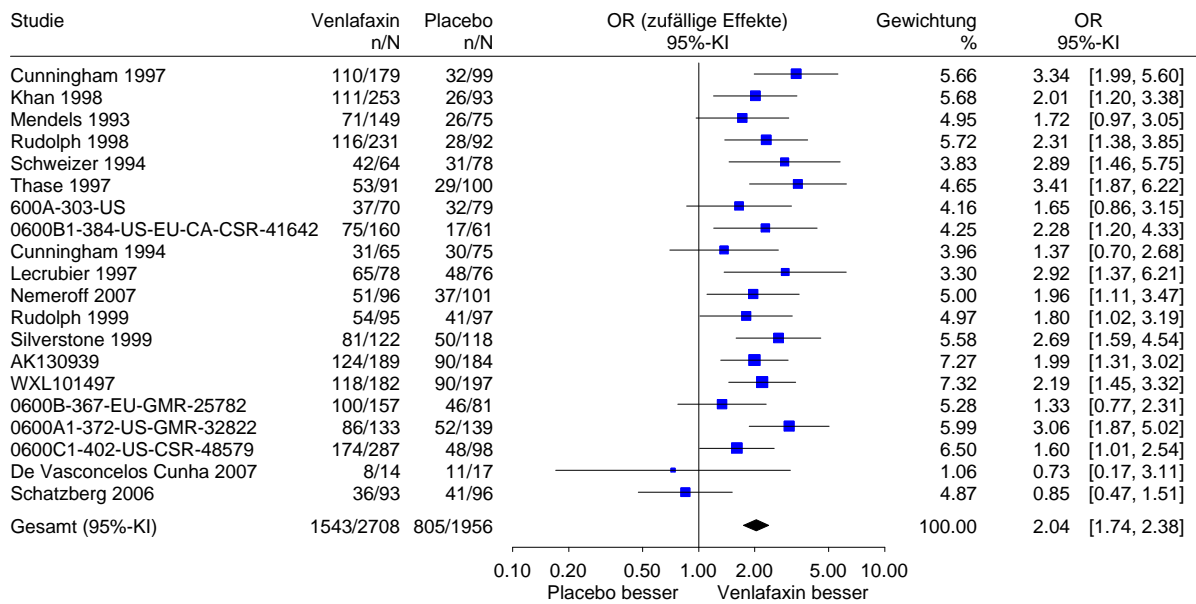
- eine Analyse vs. Placebo
- eine Analyse vs. SSRI
- eine Analyse vs. TZA
- 10 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz

Insgesamt waren fast alle verfügbaren Einzelstudienresultate (bis auf die unter Ergebnisse der Einzelstudien genannten) in Meta-Analysen enthalten.

Die Ergebnisse der beiden relevanten Skalen HAMD und MADRS sowie die Ergebnisse kombinierter Ansprechkriterien wurden für dieses dichotome Outcome wiederum in einem Pool zusammengefasst. Hierbei wurden bei Vorhandensein HAMD-Daten verwendet und mehrere Dosisarme zu einer Substanz zusammengefasst.

Response

Venlafaxin vs. Placebo

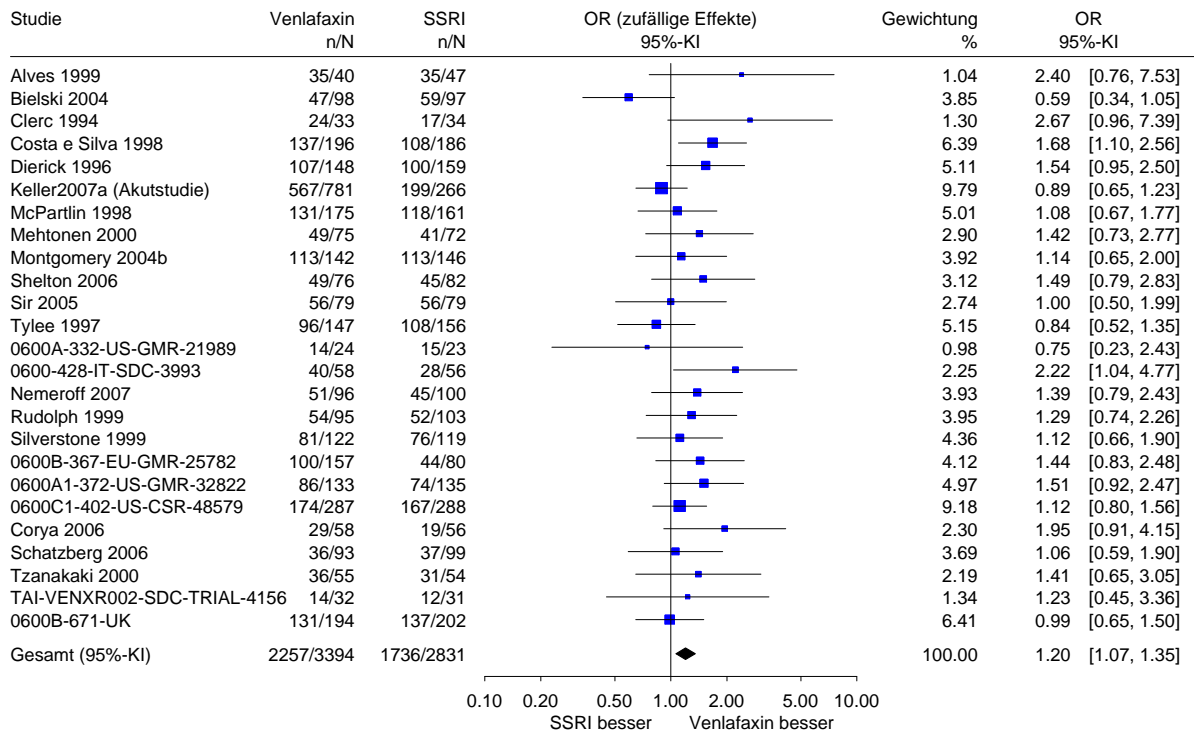


Heterogenität:  $Q=28.69$ ,  $df=19$  ( $p=0.071$ ),  $I^2=33.8\%$   
Gesamteffekt: Z Score= $8.97$  ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.041$

Abbildung 73: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response  
 Venlafaxin vs. SSRI

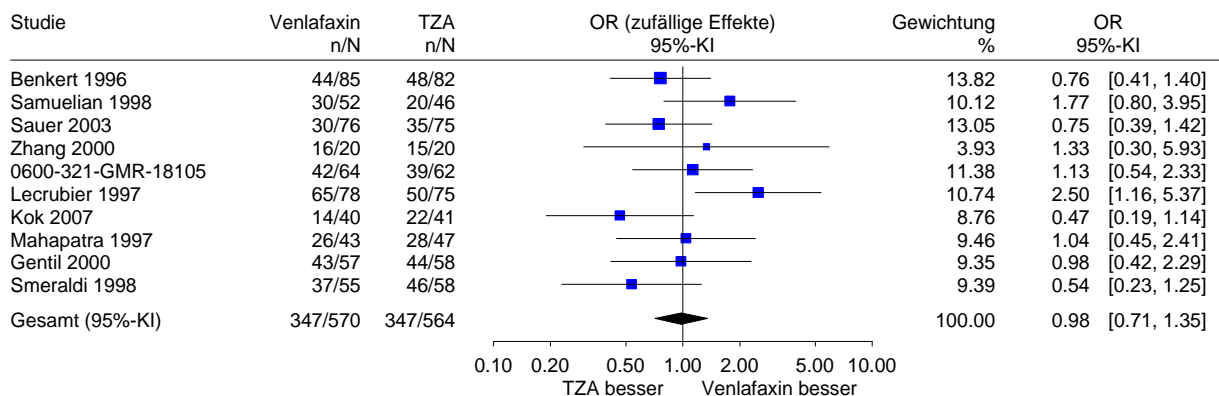


Heterogenität:  $Q=27.42$ ,  $df=24$  ( $p=0.285$ ),  $I^2=12.5\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\ Score=3.03$  ( $p=0.002$ ),  $\tau^2=0.011$

Abbildung 74: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Response  
 Venlafaxin vs. TZA

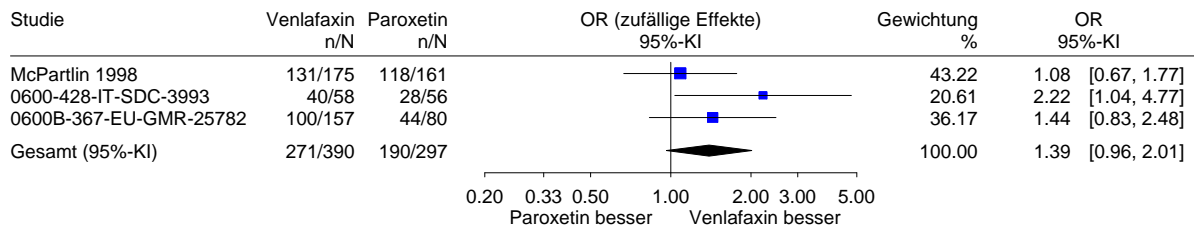


Heterogenität:  $Q=14.14$ ,  $df=9$  ( $p=0.117$ ),  $I^2=36.3\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\ Score=-0.12$  ( $p=0.905$ ),  $\tau^2=0.094$

Abbildung 75: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, TZA: Tri- und tetrazyklische Antidepressiva, vs.: versus

Response  
Venlafaxin vs. Paroxetin

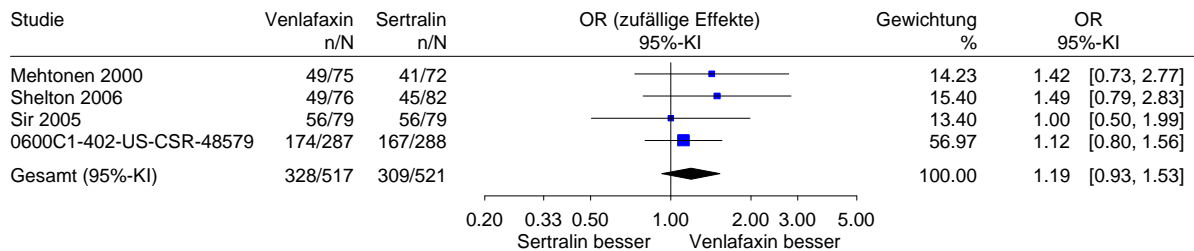


Heterogenität:  $Q=2.44$ ,  $df=2$  ( $p=0.295$ ),  $I^2=18.2\%$   
Gesamteffekt: Z Score= $1.76$  ( $p=0.079$ ),  $\tau^2=0.020$

### Abbildung 76: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response  
Venlafaxin vs. Sertralin

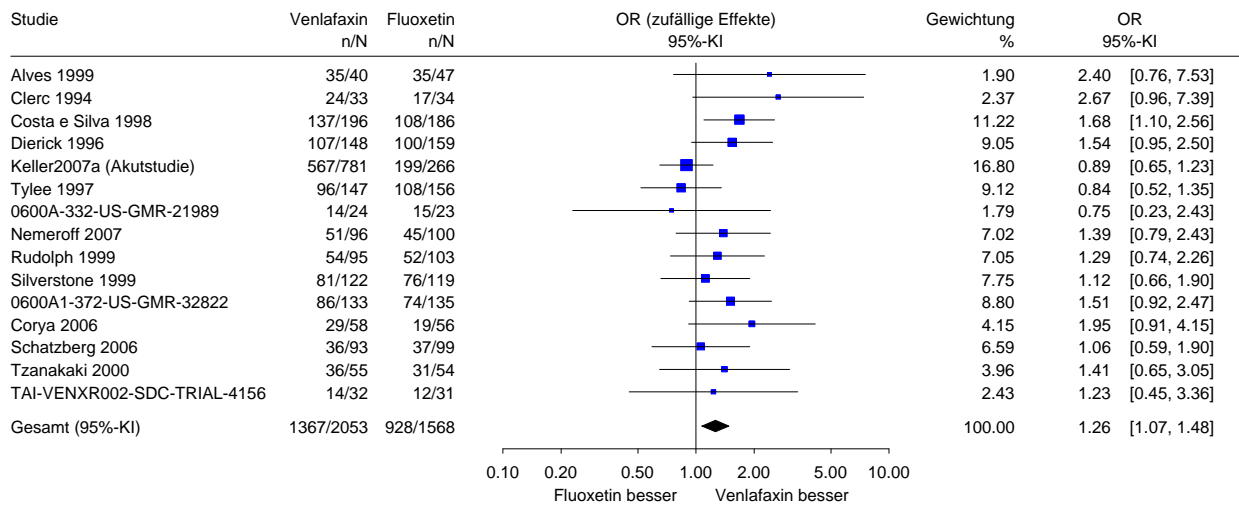


Heterogenität:  $Q=1.15$ ,  $df=3$  ( $p=0.765$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score= $1.36$  ( $p=0.174$ ),  $\tau^2=0.000$

### Abbildung 77: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response  
Venlafaxin vs. Fluoxetin

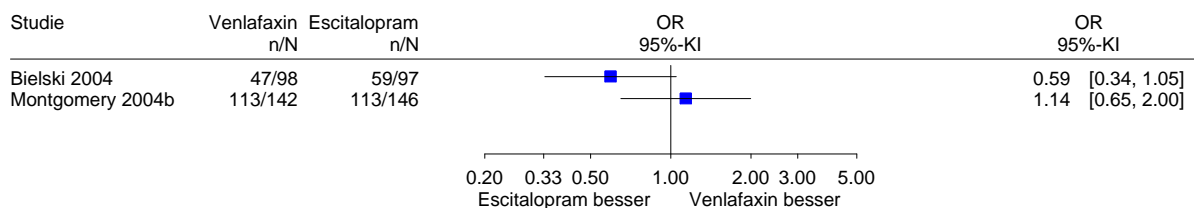


Heterogenität:  $Q=16.27$ ,  $df=14$  ( $p=0.297$ ),  $I^2=13.9\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=2.83$  ( $p=0.005$ ),  $\tau^2=0.014$

Abbildung 78: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response  
Venlafaxin vs. Escitalopram

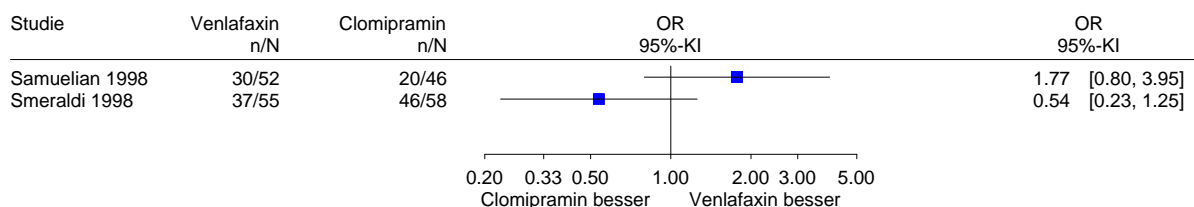


Heterogenität:  $Q=2.54$ ,  $df=1$  ( $p=0.111$ ),  $I^2=60.7\%$

Abbildung 79: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response  
Venlafaxin vs. Clomipramin

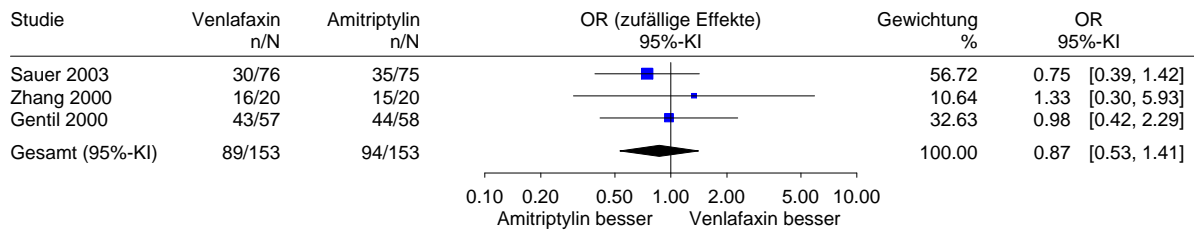


Heterogenität:  $Q=4.03$ ,  $df=1$  ( $p=0.045$ ),  $I^2=75.2\%$

Abbildung 80: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response  
Venlafaxin vs. Amitriptylin

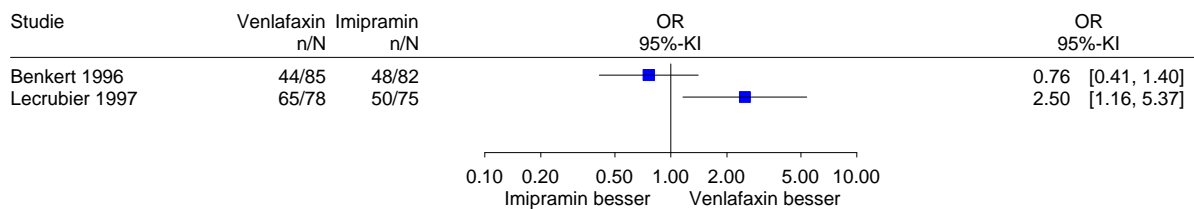


Heterogenität:  $Q=0.61$ ,  $df=2$  ( $p=0.739$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-0.58$  ( $p=0.563$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 81: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Amitriptylin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response  
Venlafaxin vs. Imipramin

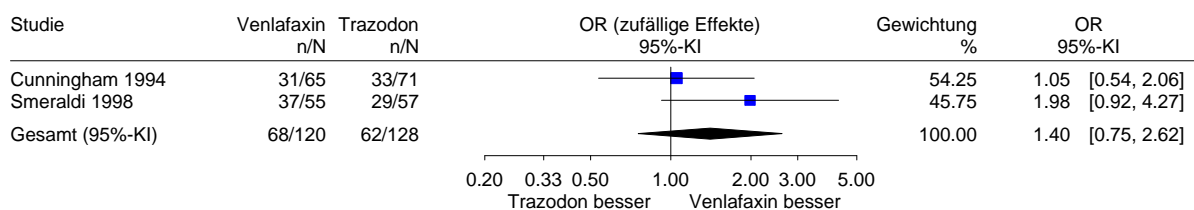


Heterogenität:  $Q=5.68$ ,  $df=1$  ( $p=0.017$ ),  $I^2=82.4\%$

Abbildung 82: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Imipramin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response  
Venlafaxin vs. Trazodon

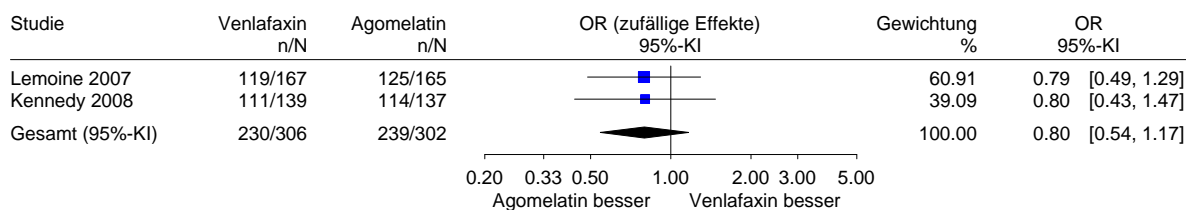


Heterogenität:  $Q=1.5$ ,  $df=1$  ( $p=0.221$ ),  $I^2=33.1\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=1.07$  ( $p=0.284$ ),  $\tau^2=0.067$

Abbildung 83: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Trazodon, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response  
Venlafaxin vs. Agomelatin

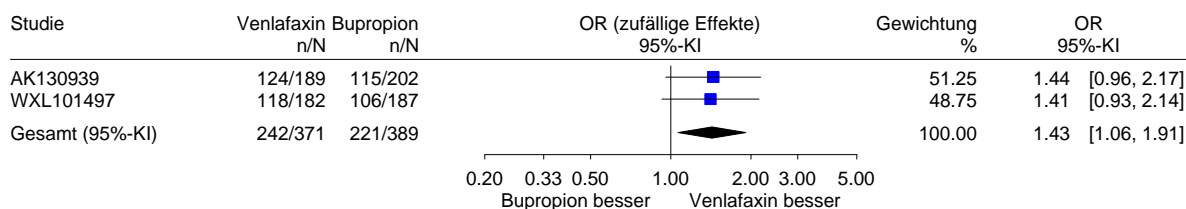


Heterogenität:  $Q=0$ ,  $df=1$  ( $p=0.984$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.17 ( $p=0.241$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 84: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Agomelatin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response  
Venlafaxin vs. Bupropion



Heterogenität:  $Q=0.01$ ,  $df=1$  ( $p=0.936$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=2.37 ( $p=0.018$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 85: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Der Vergleich von Venlafaxin und Placebo für die Ansprechrates erbrachte einen klaren Effekt zugunsten von Venlafaxin (statistisch signifikantes Ergebnis bei mittlerer Heterogenität, Abbildung 73). Eine weitere und eingehendere Analyse spezieller Studien (Dosierung, spezielle Populationen etc.) wurde daher als nicht notwendig erachtet. Das Resultat wurde auch anhand einer Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Studien mit groben Mängeln bestätigt (siehe Abschnitt 5.3.4).

Der Vergleich von Venlafaxin und SSRI zeigte ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin (Abbildung 74). Hierbei lag eine niedrige Heterogenität vor, sodass keine weiteren spezielleren Analysen erfolgten. Auch dieses Resultat wurde anhand einer Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Studien mit groben Mängeln bestätigt (siehe Abschnitt 5.3.4). Die Analysen der einzelnen SSRI-Substanzen Paroxetin, Sertralin und Fluoxetin erbrachten bis auf Fluoxetin keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Venlafaxin (Abbildung 76 bis Abbildung 78). Das statistisch signifikante Resultat von Venlafaxin gegenüber Fluoxetin wurde auch anhand einer Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Studien mit groben Mängeln bestätigt (siehe Abschnitt 5.3.4). Hier gingen auch die meisten Studien aus dem SSRI-Pool in die Analyse ein. Der Vergleich zum



SSRI Escitalopram war zu heterogen, um einen Gesamtschätzer abzubilden. Hier zeigten sich jeweils nicht statistisch signifikante, gegenläufige Studienergebnisse, weshalb der Effekt unklar blieb (Abbildung 79). Die Studie 0600B-671-UK war zwar im Pool der SSRI-Studien enthalten, konnte aber in keine Einzelsubstanzanalyse (Komparator Citalopram) integriert werden. Im Einzelergebnis zeigte sich für diese Studie mit therapieresistenten Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied.

Der Vergleich von Venlafaxin und TZA (Abbildung 75) erbrachte keine statistisch signifikanten Unterschiede bei mittlerer Heterogenität. Auch der Einzelsubstanzvergleich zum TZA Amitriptylin (Abbildung 81) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Zur Analyse von Venlafaxin gegenüber den TZA-Substanzen Clomipramin und Imipramin wurde aufgrund der hohen Heterogenität kein Gesamtschätzer präsentiert. Bei gegenläufigen Studienresultaten mit einem statistisch signifikanten Vorteil von Venlafaxin bei Lecrubrier 1997 (für den Vergleich zu Imipramin) blieb der Gesamteffekt für beide Analysen unklar (Abbildung 80 und Abbildung 82). Auch in der Gruppe der TZA-Einzelsubstanzen konnten einige Studien zwar in den TZA-Pool, nicht jedoch in Einzelsubstanzanalysen aufgenommen werden. Keine dieser 3 Studien zeigte statistisch signifikante Resultate (0600-321-GMR-18105 vs. Maprotilin, Kok 2007 vs. Nortriptylin, Mahapatra 1997 vs. Dosulepin).

Die 3 Einzelsubstanzen Trazodon, Agomelatin und Bupropion konnten weder dem SSRI noch dem TZA-Pool zugeordnet werden und wurden in separaten Meta-Analysen betrachtet. Für Trazodon und Agomelatin ergab sich hierbei kein statistisch signifikanter Unterschied zu Venlafaxin (Abbildung 83 und Abbildung 84). Der Vergleich zu Bupropion erbrachte hingegen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Venlafaxin (Abbildung 85).

Somit ergab sich für die Zielgröße Ansprechen in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse SSRI erbrachte einen Beleg für einen Zusatznutzen, welcher auch in der Einzelsubstanzanalyse gegenüber Fluoxetin beobachtet wurde. Die Vergleiche der weiteren SSRI-Einzelsubstanzen Sertralin, Escitalopram, Paroxetin und Citalopram (therapieresistente Patienten) zeigten keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse TZA erbrachte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin. Dieses Ergebnis zeigte sich auch für die Vergleiche mit den Einzelsubstanzen Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin, Maprotilin sowie Dosulepin und Nortriptylin (beide mit älteren Patienten). Auch in der „Langzeit“-Akuttherapie mit älteren Patienten gegenüber den Komparatoren Citalopram und Dosulepin zeigte sich kein Beleg für einen Zusatznutzen.

Ebenfalls kein Beleg für einen Zusatznutzen wurde im Vergleich von Agomelatin, Trazodon und Mirtazapin gegenüber Venlafaxin erbracht. Im Vergleich von Venlafaxin und Bupropion zeigte sich hingegen ein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin.

## **Depressionsskalen (mittlere Veränderung des Gesamtscores)**

### **Hamilton Depression (Rating) Scale (HAMD)**

Tabelle 54 zeigt, dass in fast allen Studien HAMD-Daten zur Untersuchung der Symptomreduktion bzw. Rückfallprävention oder Rezidivprophylaxe erhoben wurden. Sieben Akutstudien verwendeten diese Skala nicht, sondern ausschließlich MADRS. Daten zur mittleren Veränderung der HAMD-Gesamtscores am Studienende im Vergleich zum Beginn der Studie waren in 50 Studien (inklusive der 3 Langzeitstudien) verfügbar (Tabelle 62).

### **Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)**

Tabelle 54 ist zu entnehmen, dass ebenfalls in fast allen Studien MADRS-Daten erhoben wurden. Auch hier verwendeten 7 Studien ausschließlich die andere Skala, HAMD, hierunter auch eine Studie zur Rezidivprophylaxe. In 49 Studien mit MADRS-Erhebung (inklusive zweier Langzeitstudien) wurden Daten zu Gesamtscores dargestellt (Tabelle 63).

## **Ergebnisse der Einzelstudien – Depressionsskalen Gesamtscore**

Tabelle 62 und Tabelle 63 liefern einen Überblick über die Daten der Einzelstudien zu diesem Parameter. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach den Tabellen.

Insgesamt konnten 17 Studien (19 Studienarme) nicht für die Meta-Analysen berücksichtigt werden. Grund hierfür war zumeist die lückenhafte Datenbasis, oft aufgrund fehlender Streuungsparameter. Im Folgenden sollen die Einzelergebnisse dieser Studien dargestellt werden. Wie bei den Meta-Analysen wurden hierbei zunächst die Daten der HAMD berücksichtigt, soweit vorhanden.

Insgesamt 11 Studien(-arme) konnten wegen unvollständiger Daten nicht in Meta-Analysen integriert werden. Zu den in diesen Studien(-armen) eingesetzten Vergleichssubstanzen liegen im folgenden Kapitel jedoch Meta-Analysen der Studien mit vollständigen Daten vor. Es wurde überprüft, ob die Einzelergebnisse der nicht eingeschlossenen Studien(-arme) relevant gegenläufig zum Ergebnis der Meta-Analyse (Patientenzahl, Effektrichtung) waren. Dies war nicht der Fall. Die Vergleichssubstanzen verteilten sich wie folgt:

- 5 Studienarme versus Placebo (Rudolph 1998, 0600A-303-US, 0600A1-343-GMR-25304, Cunningham 1994, Lecrubier 1997)
- 4 Studien versus Fluoxetin (Alves 1999, Costa e Silva 1998, Tzanakaki 2000, 0600A-332-US-GMR-21989)
- jeweils eine Studie versus Amitriptylin und Sertralin (Gentil 2000, Mehtonen 2000)

Die Einzelergebnisse dieser Studien(-arme) werden hier nicht weiter diskutiert, da das

Gesamtergebnis des Vergleichs von Venlafaxin gegenüber diesen Substanzen anhand einer Meta-Analyse evaluiert wird.

Verbleibende 8 Studien(-arme) konnten nicht in eine Meta-Analyse integriert werden und betrafen Vergleichssubstanzen, zu denen im folgenden Kapitel keine Meta-Analysen vorlagen. Hierbei lieferten folgende Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und der jeweiligen Therapiealternative:

- Benkert 2006 versus Mirtazapin
- Montgomery 2004b versus Escitalopram
- Cunningham 1994 versus Trazodon
- Trick 2004 versus Dosulepin, ältere Patienten, 26 Wochen
- Allard 2004 versus Citalopram, ältere Patienten, 6 Monate (MADRS-Daten)

Bei 2 Studien lagen andere Resultate vor:

- Smeraldi 1998, versus Trazodon, ältere Patienten: Es wurde ein statistisch signifikanter p-Wert berichtet. In Bezug auf die Relevanz dieses Unterschieds lagen Teile des Konfidenzintervalls bei einer Cohen's-d-Berechnung mit -0.37 (95 %-KI [-0,74; 0,01]) oberhalb eines kleinen Effekts, der nach einer Interpretation des Cohen's d mit 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen angegeben wird [62]. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.
- Lecrubier 1997, versus Imipramin: Es wurden lediglich mittlere Änderungswerte für die MADRS angegeben. Da zu den berichteten mittleren Änderungen im Vergleich zu Studienbeginn die Streuungsmaße fehlten konnte auch keine Berechnung eines p-Werts erfolgen, eine Beurteilung des Gruppenunterschieds ist deshalb nicht möglich.

Die einzige Rückfallpräventionsstudie Simon 2004 konnte ebenfalls in keine Meta-Analyse integriert werden. Die Ergebnisse der Langzeitstudien zum Gesamtscore werden in einem anderen Kapitel zusammen mit den Ergebnissen für Rückfälle und Rezidive dargestellt (siehe 5.3.2.4).

Tabelle 62: Mittlere Veränderung der HAMD-17 (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende <sup>b</sup> (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b,c</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
					vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
<b>Akutstudien</b>						
<b>lediglich placebokontrolliert</b>						
Cunningham 1997						
Venlafaxin XR 75–150 mg	92	24,5 (n. g.) <sup>aa</sup>	9,4 <sup>d</sup> (0,76) <sup>e</sup>	-15,11 <sup>d</sup> (n. g.)	-6,40 <sup>f</sup> (-8,45; -4,34); < 0,001 <sup>g</sup>	
Venlafaxin IR 75–150 mg	87	24,0 (n. g.) <sup>aa</sup>	12,3 <sup>d</sup> (0,79) <sup>e</sup>	-12,25 <sup>d</sup> (n. g.)	-3,54 <sup>f</sup> (-5,65; -1,43); 0,001 <sup>g</sup>	
Placebo	99	24,9 (n. g.) <sup>aa</sup>	15,8 <sup>d</sup> (0,73) <sup>e</sup>	-8,71 <sup>d</sup> (n. g.)		
Khan 1998						
Venlafaxin 75 mg	83	24,3 (n. g.) <sup>aa</sup>	13,23 <sup>d</sup> (0,84) <sup>h</sup>	-11,61 <sup>d</sup> (0,89) <sup>h</sup>	-4,38 <sup>i</sup> (n. g.); ≤ 0,05 <sup>g</sup>	
Venlafaxin 150 mg	89	24,5 (n. g.) <sup>aa</sup>	14,23 <sup>d</sup> (0,81) <sup>h</sup>	-10,59 <sup>d</sup> (0,82) <sup>h</sup>	-3,35 <sup>i</sup> (n. g.); ≤ 0,05 <sup>g</sup>	
Venlafaxin 200 mg	81	24,8 (n. g.) <sup>aa</sup>	12,94 <sup>d</sup> (0,86) <sup>h</sup>	-12,09 <sup>d</sup> (0,88) <sup>h</sup>	-4,86 <sup>i</sup> (n. g.); ≤ 0,05 <sup>g</sup>	
Placebo	93	25,1 (n. g.) <sup>aa</sup>	17,52 <sup>d</sup> (0,79) <sup>h</sup>	-7,23 <sup>d</sup> (0,79) <sup>h</sup>		
Mendels 1993						
Venlafaxin 50–75 mg	72	25,4 (3,5) <sup>aa</sup>	14,5 (n. g.)	-10,92 (6,74)	n. g.; „n. s.“	
Venlafaxin 150–200 mg	77	25,6 (4,2) <sup>aa</sup>	13,7 (n. g.)	-11,83 (7,93)	n. g.; „n. s.“	
Placebo	75	25,4 (3,6) <sup>aa</sup>	15,9 (n. g.)	-9,49 (7,72)		
Rudolph 1998						
Venlafaxin 75 mg	77	26,0 (n. g.) <sup>aa</sup>	14,9 (n. g.)	-11,1 (n. g.)	n. g.; ≤ 0,05 <sup>j,k</sup>	
Venlafaxin 225 mg	79	26,0 (n. g.) <sup>aa</sup>	14,1 (n. g.)	-11,9 (n. g.)	n. g.; ≤ 0,05 <sup>j,k</sup>	
Venlafaxin 375 mg	75	24,9 (n. g.) <sup>aa</sup>	14,4 (n. g.)	-10,5 (n. g.)	n. g.; ≤ 0,05 <sup>j,k</sup>	
Placebo	92	25,3 (n. g.) <sup>aa</sup>	18,6 (n. g.)	-6,7 (n. g.)		
Schweizer 1994						
Venlafaxin 75–225 mg	64	25,4 (3,3) <sup>aa</sup>	11,47 (n. g.)	-13,9 (7,1)	n. g.; < 0,05 <sup>l</sup>	
Placebo	78	24,6 (2,9) <sup>aa</sup>	15,12 (n. g.)	-9,4 (7,7)		

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Mittlere Veränderung der HAMD-17 (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende <sup>b</sup> (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b,c</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
					vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
Thase 1997						
Venlafaxin XR 75–225 mg	91	24,1 (n. g.) <sup>aa</sup>	12,4 <sup>d</sup> (0,86) <sup>h</sup>	-11,70 <sup>d</sup> (n. g.)	-4,45 <sup>f</sup> (-6,66; -2,25); ≤ 0,001 <sup>g</sup>	
Placebo	100	24,1 (n. g.) <sup>aa</sup>	16,8 <sup>d</sup> (0,81) <sup>h</sup>	-7,24 <sup>d</sup> (n. g.)		
0600C1-217-US-CSR-45150						
Venlafaxin ER 75–225 mg	n. g.	n. g.	<i>Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.</i>			
Placebo	n. g.	n. g.				
0600A-303-US						
Venlafaxin 75–225 mg	69	23,6	13,43 (n. g.)	-10,14 (n. g.)	n. g.; „n. s.“	
Placebo	79	24,6	14,71 (n. g.)	-9,89 (n. g.)		
0600A1-343-GMR-25304						
Venlafaxin 150 mg	66	n. g.	n. g.	-9,3 (n. g.)	n. g.; „signifikant“	
Venlafaxin 225 mg	68	n. g.	n. g.	-9,0 (n. g.)		
Placebo	71	n. g.	n. g.	-4,63 (n. g.)		
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642						
Venlafaxin 225–375 mg	160	26,6 (5,3) <sup>ac</sup>	15,1 (n. g.)	-11,4 (0,74) <sup>h</sup>	n. g.; < 0,001 <sup>j,k</sup>	
Placebo	61	26,0 (5,2) <sup>ac</sup>	19,5 (n. g.)	-6,5 (1,20) <sup>h</sup>		
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>						
Alves 1999						
Venlafaxin 75–150 mg	40	27,9 (5,2) <sup>aa</sup>	8,5 (n. g.) <sup>m</sup>	n. g.	n. g.; „n. s.“	
Fluoxetin 20–40 mg	47	26,9 (3,9) <sup>aa</sup>	11,0 (n. g.) <sup>m</sup>	n. g.		

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Mittlere Veränderung der HAMD-17 (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende <sup>b</sup> (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b,c</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
					vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
Benkert 1996						
Venlafaxin 150 mg	85	30,6 (6,3) <sup>aa</sup>	n. g.	n. g.		n. g., n. g.
Imipramin 200 mg	82	28,8 (6,6) <sup>aa</sup>	n. g.	n. g.		
Benkert 2006						
Venlafaxin XR 225 mg	115	24,9 (2,9) <sup>ab</sup>	n. g.	-11,5 <sup>m</sup> (n. g.)		n. g., „n. s.“
Mirtazapin ODT 45 mg	127	24,6 (2,8) <sup>ab</sup>	n. g.	-12,5 <sup>m</sup> (n. g.)		
Bielski 2004						
Venlafaxin XR 225 mg	98	27,4 (4,5) <sup>ab</sup>	n. g.	-12,9 (9,1)		n. g.; „n. s.“
Escitalopram 20 mg	97	28,6 (4,1) <sup>ab</sup>	n. g.	-14,9 (9,0)		
Clerc 1994						
Venlafaxin 200 mg	33	29,1 (5,2) <sup>aa</sup>	11,2 <sup>d</sup> (1,9) <sup>h</sup>	-18,0 (1,8) <sup>h</sup>		-6,0 <sup>f</sup> (-11,3;-0,7); 0,027 <sup>g</sup>
Fluoxetin 40 mg	34	29,7 (4,2) <sup>aa</sup>	17,2 <sup>d</sup> (1,9) <sup>h</sup>	-12,4 (2,1) <sup>h</sup>		
Costa e Silva 1998						
Venlafaxin 75–150 mg	196	30,4 (6,2)	10 <sup>m</sup>	n. g. <sup>n</sup>		n. g.; „n. s.“
Fluoxetin 20–40 mg	186	29,7 (5,3)	10,5 <sup>m</sup>			
Dierick 1996						
Venlafaxin 75–150 mg	148	26,8 (n. g.) <sup>aa</sup>	10,7 <sup>d</sup> (0,8) <sup>h</sup>	-16,1 (0,8) <sup>h</sup>		-1,7 <sup>f</sup> (-3,8; 0,4); 0,12 <sup>g</sup>
Fluoxetin 20 mg	159	26,8 (n. g.) <sup>aa</sup>	12,4 <sup>d</sup> (0,7) <sup>h</sup>	-14,3 (0,7) <sup>h</sup>		
Gentil 2000						
Venlafaxin 75–150 mg	57	23,9 (3,0) <sup>aa</sup>	9 <sup>m</sup> (n. g.)	n. g.		n. g.; „n. s.“
Amitriptylin 75–150 mg	58	24,5 (3,2) <sup>aa</sup>	7 <sup>m</sup> (n. g.)	n. g.		

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Mittlere Veränderung der HAMD-17 (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende <sup>b</sup> (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b,c</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
					vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
Keller 2007a (Akutphase)						
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	22,6 (3,1)	9,2 (0,3) <sup>h</sup>	n. g.		n. g.; 0,456 <sup>o</sup>
Fluoxetin 20–60 mg	266	23,0 (3,2)	8,9 (0,4) <sup>h</sup>	n. g.		
Lemoine 2007						
Venlafaxin 75–150 mg	167	26,0 (3,3)	11,0 (7,4)	n. g.		n. g.; „n. s.“
Agomelatin 25–50 mg	165	25,9 (3,2)	9,9 (6,6)	n. g.		
McPartlin 1998						
Venlafaxin XR 75 mg	175	23 (4)	8,0 <sup>m</sup> (n. g.)	-14,7 (7,6)		n. g.; 0,50 <sup>p</sup>
Paroxetin 20 mg	161	23 (4)	8,5 <sup>m</sup> (n. g.)	-14,1 (7,6)		
Mehtonen 2000						
Venlafaxin 75–150 mg	75	25,5 (3,5) <sup>aa</sup>	8,5 <sup>m</sup> (n. g.)	n. g.		n. g.; „n. s.“
Sertralin 50–100 mg	72	25,8 (4,5) <sup>aa</sup>	11 <sup>m</sup> (n. g.)	n. g.		
Montgomery 2004b						
Venlafaxin 75–150 mg	142	20,4 (5,8)	n. g.	-12,83 (n. g.)		n. g.; „n. s.“
Escitalopram 10–20 mg	146	19,9 (5,7)	n. g.	-12,52 (n. g.)		
Samuelian 1998						
Venlafaxin 50–150 mg	51	27,8 <sup>d</sup> (n. g.) <sup>aa</sup>	15,3 (1,5) <sup>d,h</sup>	-12,5 (11,6)		-1,5 <sup>f</sup> (-7,6; 4,6); 0,49 <sup>g</sup>
Clomipramin 50–150 mg	46	27,8 <sup>d</sup> (n. g.) <sup>aa</sup>	16,8 (1,6) <sup>d,h</sup>	-11,0 (10,1)		
Sauer 2003						
Venlafaxin ER 75–150 mg	76	23,6 (1,7) <sup>aa</sup>	13,1 (6,2)	-10,5 (0,71) <sup>d,h</sup>		n. g.; „n. s.“
Amitriptylin ER 75–150 mg	75	23,6 (1,8) <sup>aa</sup>	13,3 (6,5)	-10,4 (0,71) <sup>d,h</sup>		

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Mittlere Veränderung der HAMD-17 (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende <sup>b</sup> (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b,c</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
					vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
Shelton 2006						
Venlafaxin XR 75–225 mg	76	22,4 (2,9)	9,7 (6,4)	n. g.		n. g.; „n. s.“
Sertralin 50–150 mg	82	22,1 (2,9)	10,8 (6,4)	n. g.		
Sir 2005						
Venlafaxin XR 75–225 mg	79 <sup>d</sup>	23,5 (4,4)	n. g.	-14,3 <sup>f</sup> (0,94) <sup>h</sup>		1,6 <sup>s</sup> (-0,7; 4,0); 0,17 <sup>l</sup>
Sertraline 50–150 mg	79	23,4 (4,4)	n. g.	-15,9 <sup>f</sup> (0,95) <sup>h</sup>		
Tylee 1997						
Venlafaxin 75 mg	147	22,4 (5,0) <sup>ac</sup>	8,99 (n. g.)	-12,5 <sup>d</sup> (n. g.)		0,94 <sup>i</sup> (-0,69;2,57); 0,259 <sup>g</sup>
Fluoxetin 20 mg	156	22,5 (4,4) <sup>ac</sup>	7,77 (n. g.)	-13,4 <sup>d</sup> (n. g.)		
Tzanakaki 2000						
Venlafaxin 75–225 mg	55	27,8 (5,6) <sup>aa</sup>	11 <sup>m</sup> (n. g.)	n. g.		n. g.; n. g.
Fluoxetin 20–60 mg	54	27,1 (5,6) <sup>aa</sup>	12 <sup>m</sup> (n. g.)	n. g.		
Zhang 2000						
Venlafaxin max. 300 mg	20	27,1 (5,0)	8,8 (6,0)	n. g.		n. g.; n. g.
Amitriptylin max. 300 mg	20	30,3 (6,6)	6,7 (7,6)	n. g.		
0600A-321-GMR-18105						
Venlafaxin 25–150 mg	64	30,1 (5,3) <sup>aa</sup>	11,0 (1,0) <sup>d,h</sup>	-17,7 (10,4)		n. g.; 0,82 <sup>g</sup>
Maprotilin 25–150 mg	62	30,3 (4,6) <sup>aa</sup>	11,3 (1,1) <sup>d,h</sup>	-17,1 (12,1)		
0600A-326-GMR-20004						
Venlafaxin bis 225 mg	58	27,1 (6,8) <sup>ac</sup>	15,3 (1,3) <sup>d,h</sup>	-11,4 (11,3)		n. g.; 0,10 <sup>g</sup>
Clomipramin bis 225 mg	60	26,4 (7,1) <sup>ac</sup>	12,2 (1,3) <sup>d,h</sup>	-14,4 (8,4)		

(Fortsetzung)



Tabelle 62 (Fortsetzung): Mittlere Veränderung der HAMD-17 (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende <sup>b</sup> (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b,c</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
					vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
0600A-332-US-GMR-21989						
Venlafaxin 50–225 mg	24	23,6 (n. g.) <sup>ac</sup>	12,38 (n. g.)	-11,25 (n. g.)		n. g.; 0,283 <sup>j</sup>
Fluoxetin 20–40 mg	23	23,0 (n. g.) <sup>ac</sup>	9,57 (n. g.)	-13,48 (n. g.)		
0600A1-347-FR-NE-CSR						
Venlafaxin 150 mg (BID)	31	n. g.				Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.
Venlafaxin 150 mg (TID)	32	n. g.				
Fluvoxamin 200 mg (BID)	29	n. g.				
0600A1-349-NE-UK-CSR						
Venlafaxin 75–150 mg	82	n. g.				Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.
Paroxetin 20–40 mg	85	n. g.				
0600A1_351_GE-CSR_43127						
Venlafaxin 75–150 mg	69	29,5 (6,8)				Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.
Moclobemid 300–450 mg	73	29,5 (7,3)				
0600-428-IT-SDC-3993						
Venlafaxin XR 75 mg	58	27,9 (6,7) <sup>ac</sup>	12,1 (7,0)	-15,8 (8,6)		-1,83 <sup>s</sup> (-5,2; 1,5); 0,181 <sup>p</sup>
Paroxetin 20 mg	56	28,0 (7,5) <sup>ac</sup>	14,0 (8,7)	-14,0 (9,5)		
600A-654-AU						
Venlafaxin 75–150 mg	108	24,3 (5,5) <sup>aa</sup>	12,1 (8,0)	-12,2 (8,0)		n. g.; n. g.
Fluoxetin 20–40 mg	118	24,2 (5,0) <sup>aa</sup>	11,4 (6,9)	-12,8 (8,0)		
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156						
Venlafaxin ER 75 mg	19	26,4 (4,9) <sup>aa</sup>	8,3 (7,2) <sup>t</sup>	-18,3 (1,5) <sup>d,h,t</sup>		-2,8 (-7,4;1,7) <sup>ti</sup> ; 0,217 <sup>l</sup>
Fluoxetin 20 mg	17	24,7 (5,0) <sup>aa</sup>	9,1 (5,8) <sup>t</sup>	-15,5 (1,6) <sup>d,h,t</sup>		

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Mittlere Veränderung der HAMD-17 (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende (SD) <sup>b</sup>	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b,c</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
					vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>						
Cunningham 1994						
Venlafaxin 75–200 mg	65	25,02 (n. g.) <sup>aa</sup>	13,09 (n. g.)	-11,92 (n. g.)	n. g.; ≤ 0,05 <sup>g</sup>	<i>n. s.</i>
Trazodon 150–400 mg	71	24,66 (n. g.) <sup>aa</sup>	13,97 (n. g.)	-10,58 (n. g.)	n. g.; ≤ 0,05 <sup>g</sup>	
Placebo	75	24,41 (n. g.) <sup>aa</sup>	15,53 (n. g.)	-8,88 (n. g.)		
Nemeroff 2007						
Venlafaxin IR 75–225 mg	96	23,5 (3,2) <sup>aa</sup>	12,3 (7,3)	n. g.	n. g.; 0,016 <sup>o,u</sup>	n. g.; 0,130 <sup>o,u</sup>
Fluoxetin 20–60 mg	100	23,7 (3,2) <sup>aa</sup>	13,9 (7,6)	n. g.	n. g.; 0,36 <sup>o,u</sup>	
Placebo	101	23,7 (3,3) <sup>aa</sup>	14,9 (7,4)	n. g.		
Rudolph 1999						
Venlafaxin XR 75–225 mg	95	25,3 (3,7) <sup>aa</sup>	12,5 (0,82) <sup>d,e</sup>	-12,9 (0,84) <sup>d,h</sup>	n. g.; 0,052 <sup>g</sup>	<i>n. g.</i> ; 0,14 <sup>g</sup>
Fluoxetin 20–60 mg	103	25,5 (3,3) <sup>aa</sup>	14,2 (0,84) <sup>d,e</sup>	-11,2 (0,78) <sup>d,h</sup>	n. g.; 0,611 <sup>g</sup>	
Placebo	97	25,3 (3,7) <sup>aa</sup>	14,8 (0,82) <sup>d,e</sup>	-10,6 (0,78) <sup>d,h</sup>		
Silverstone 1999						
Venlafaxin 75 225 mg	122	27,2 <sup>d</sup> (n. g.) <sup>aa</sup>	11,3 <sup>d</sup> (0,79) <sup>e</sup>	-15,9 <sup>d</sup> (n. g.)	-4,7 <sup>f</sup> (-6,9; -2,6); < 0,001 <sup>g</sup>	-0,6 <sup>f</sup> (-2,8; 1,6); 0,57 <sup>g</sup>
Fluoxetin 20–60 mg	119	27,2 <sup>d</sup> (n. g.) <sup>aa</sup>	12,0 <sup>d</sup> (0,79) <sup>e</sup>	-15,3 <sup>d</sup> (n. g.)	-4,1 <sup>f</sup> (-6,3; -1,9); < 0,001 <sup>g</sup>	
Placebo	118	27,2 <sup>d</sup> (n. g.) <sup>aa</sup>	16,1 <sup>d</sup> (0,79) <sup>e</sup>	-11,2 <sup>d</sup> (n. g.)		
0600B-367-EU-GMR-25782						
Venlafaxin 75 mg	82	26,6 (n. g.)	10,9 <sup>d</sup> (1,15) <sup>e</sup>	-15,6 <sup>d</sup> (n. g.)	-2,6 <sup>f</sup> (-5,9; 0,6); 0,11 <sup>g</sup>	-4,8 <sup>f</sup> (-8,0; -1,5); 0,005 <sup>g</sup>
Venlafaxin 150 mg	75	26,6 (n. g.)	12,0 <sup>d</sup> (1,28) <sup>e</sup>	-14,6 <sup>d</sup> (n. g.)	-1,6 <sup>f</sup> (-4,9; 1,8); 0,37 <sup>g</sup>	-3,7 <sup>f</sup> (-7,1; -0,3); 0,034 <sup>g</sup>
Paroxetine 20 mg	80	26,6 (n. g.)	15,7 <sup>d</sup> (1,20) <sup>e</sup>	-10,9 <sup>d</sup> (n. g.)	2,2 <sup>f</sup> (-2,3; 4,4); 0,20 <sup>g</sup>	
Placebo	81	26,6 (n. g.)	13,6 <sup>d</sup> (1,20) <sup>e</sup>	-13,0 <sup>d</sup> (n. g.)		

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Mittlere Veränderung der HAMD-17 (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende (SD) <sup>b</sup>	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b,c</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
					vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
<b>0600A1-372-US-GMR-32822</b>						
Venlafaxin 200–375 mg	133	24,0 (n. g.) <sup>ac</sup>	10,7 (n. g.)	-13,2 (0,60) <sup>h</sup>	n. g.; < 0,001 <sup>i,k</sup>	n. g.; 0,134 <sup>i</sup>
Fluoxetin 40–80 mg	135	24,7 (n. g.) <sup>ac</sup>	12,7 (n. g.)	-11,9 (0,98) <sup>h</sup>	n. g.; 0,003 <sup>i,k</sup>	
Placebo	139	24,4 (n. g.) <sup>ac</sup>	15,2 (n. g.)	-9,1 (0,71) <sup>h</sup>		
<b>0600C1-402-US-CA-CSR-48579</b>						
Venlafaxin ER 75–300 mg	287	23,0 (n. g.)	10,2 (n. g.)	-12,8 (0,43) <sup>h</sup>	n. g.; 0,01 <sup>j</sup>	n. g.; 0,177 <sup>i</sup>
Sertralin 50–200 mg	288	23,3 (n. g.)	11,1 (n. g.)	-12,1 (0,48) <sup>h</sup>	n. g.; 0,109 <sup>j</sup>	
Placebo	98	23,1 (n. g.)	12,5 (n. g.)	-10,5 (0,84) <sup>h</sup>		
<b>GMA-016-CSR</b>						
Venlafaxin 375 mg	91	29,9 (0,41) <sup>aa,h</sup>	15,6 (1,03) <sup>aa,h</sup>	n. g.	n. g.; 0,023 <sup>g,u</sup>	n. g.; 0,0597 <sup>g</sup>
Fluoxetin 80 mg	99	29,5 (0,40) <sup>aa,h</sup>	18,1 (0,89) <sup>aa,h</sup>	n. g.	n. g.; 0,6704 <sup>g,u</sup>	
Placebo	95	29,4 (0,38) <sup>aa,h</sup>	18,4 (0,94) <sup>aa,h</sup>	n. g.		
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>						
<b>0600B-671-UK</b>						
Venlafaxin ER 75–300 mg	194	28,6 (5,7)	11,7 (9,7)	-17,0 (10,5)		n. g.; 0,4778 <sup>g</sup>
Citalopram 20–60 mg	202	28,8 (5,4)	12,4 (10,3)	-16,5 (9,4)		
<b>Studien mit älteren Patienten</b>						
<b>Kok 2007</b>						
Venlafaxin ER 75–375 mg	40	25,0 (5,2)	n. g.	-10,5 (7,5)	n. g.	n. g.; 0,332
Nortriptylin 75–200 mg	41	23,8 (5,3)	n. g.	-12,4 (10,0)		
<b>Mahapatra 1997</b>						
Venlafaxin 50–150 mg	42	28,7 (5,8) <sup>aa</sup>	12,4 (10,9)	-16,4 (11,5)		n. g.; 0,92 <sup>g</sup>
Dosulepin 50–150 mg	47	27,3 (5,2) <sup>aa</sup>	11,8 (9,0)	-15,5 (11,4)		

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Mittlere Veränderung der HAMD-17 (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende (SD) <sup>b</sup>	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b,c</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
					vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
<b>Schatzberg 2006</b>						
Venlafaxin IR 75–225 mg	93	23,7 (0,35) <sup>h</sup>	15 <sup>m</sup> (n. g.)	n. g.	n. g.; 0,97 <sup>o,u</sup>	n. g.; 0,16 <sup>o,u</sup>
Fluoxetin 20–60 mg	99	23,9 (0,32) <sup>h</sup>	16 <sup>m</sup> (n. g.)	n. g.	n. g.; 0,16 <sup>o,u</sup>	
Placebo	96	23,5 (0,31) <sup>h</sup>	15 <sup>m</sup> (n. g.)	n. g.		
<b>Smeraldi 1998</b>						
Venlafaxin 75–150 mg	55	28,2 (5,7)	15,3 (10,6)	n. g.		
Clomipramin 50–100 mg	58	28,2 (5,2)	14,8 (10,2)	n. g.		0,5 (-3,38; 4,38) <sup>ad</sup> ; n. s. (V vs. C)
Trazodon 150–300 mg	57	27,5 (5,9)	19,3 (11,0)	n. g.		-4 (-8,05; 0,05) <sup>ad</sup> ; < 0,05 (V vs. T)
<b>Trick 2004</b>						
Venlafaxin IR 75 mg	25	21,6 (0,74) <sup>h</sup>	6,72 (0,95) <sup>h</sup>	n. g.		n. s.
Dosulepin 75 mg	29	21,0 (0,68) <sup>h</sup>	7,28 (0,94) <sup>h</sup>	n. g.		
<b>Langzeitstudien (Rückfallprävention)</b>						
<b>Simon 2004</b>						
Erhaltungsphase						
Venlafaxin XR 75–225 mg	144 <sup>v</sup>	6,5 <sup>d</sup> (n. g.) <sup>aa</sup>	9,1 <sup>d</sup> (7,8; 10,4) <sup>x</sup>	2,7 (0,70) <sup>h</sup>	-4,2 (-6,24; -2,16) <sup>ad</sup> ; < 0,001	
Placebo	117 <sup>v</sup>	6,5 <sup>d</sup> (n. g.) <sup>aa</sup>	13,3 <sup>d</sup> (11,8; 14,8) <sup>x</sup>	6,9 (0,76) <sup>h</sup>		
<b>Langzeitstudien (Rezidivprophylaxe)</b>						
<b>Keller 2007b</b>						
Genesungsphase B						
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	4,8 (2,6) <sup>y</sup>	4,4 <sup>r</sup> (1,0) <sup>h</sup>	n. g.	n. g.; 0,001	
Placebo	40	4,1 (3,7) <sup>y</sup>	8,8 <sup>r</sup> (1,0) <sup>h</sup>	n. g.		

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Mittlere Veränderung der HAMD-17 (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende (SD) <sup>b</sup>	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b,c</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
					vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
Kocsis 2007						
Genesungsphase A						
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	4,3 (3,3) <sup>z</sup>	7,5 <sup>r</sup> (0,7) <sup>h</sup>	n. g.	n. g.; 0,064	
Placebo	129	4,9 (3,5) <sup>z</sup>	9,1 <sup>r</sup> (0,7) <sup>h</sup>	n. g.		
Montgomery 2004a						
Genesungsphase						
Venlafaxin IR 100–200 mg	106	4,5 (3,4) <sup>aa</sup>	7,8 <sup>d</sup> (5,9; 9,7) <sup>x</sup>	3,0 <sup>d</sup> (0,82) <sup>h</sup>	n. g.; < 0,001	
Placebo	107	4,9 (3,7) <sup>aa</sup>	12,2 <sup>d</sup> (10,3; 14,1) <sup>x</sup>	7,5 <sup>d</sup> (0,87) <sup>h</sup>		

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Mittlere Veränderung der HAMD-17 (Venlafaxin)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.*

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung

c: Negative Änderung im Lauf der Studie: Verbesserung der Symptomatik

d: (Studienbeginn) adjustierte Mittelwerte

e: SD berechnet aus KI

f: Behandlungsunterschied der adjustierten Mittelwerte

g: p-Wert für den Behandlungsunterschied der adjustierten Mittelwerte

h: SE

i: Behandlungsunterschied der Studienbeginn-adjustierten (Studie TAI-VENXR002-SDC: nach Blutdruck adjustiert) Mittelwertänderungen (zu Studienbeginn)

j: Unklar, ob der p-Wert für die Mittelwerte-Differenz oder für die Differenz der mittleren Änderungen ist

k: p-Wert aus adjustierter Analyse (ANCOVA)

l: p-Wert für den Unterschied der adjustierten mittleren Änderungen

m: Aus Abbildung geschätzt

n: Schätzung der Daten aufgrund mangelhafter graphischen Darstellung nur unzureichend möglich

o: (p-Wert für die) Mittelwerte-Differenz

p: p-Wert für die Behandlungsdifferenz der mittleren Änderung

q: Im Populations-Flowchart ist die ITT-Patientenzahl für Venlafaxin 84.

r: Werte aus ANCOVA der Postscores (Least-Square)

s: Behandlungsunterschied der mittleren Änderungen

t: Werte aus der OC-Analyse, LOCF n. g.

u: p-Werte für Post-hoc-Analysen, Gesamtttest für alle Gruppen nicht statistisch signifikant

v: Patienten in Auswertung ab Monat 1 bis Ende der Studie

x: 95 %-KI

y: Werte für den Studienbeginn der Genesungsphase B

z: Werte für den Studienbeginn der Genesungsphase A

aa: HAMD-21

ab: HAMD-24

ac: HAMD-Version unklar

ad: Berechnung des IQWiG

ANCOVA: Analysis of Covariance, BID: 2-mal täglich Dosierungsschema, C: Clomipramin, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, ITT: Intention-to-Treat, IR: immediate release, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, n. g.: nicht genannt / berichtet, n. s.: nicht signifikant, OC: observed case, ODT: orally disintegrating tablets, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, T: Trazodon, TID: 3-mal täglich Dosierungsschema, V: Venlafaxin, vs.: versus, XL / XR / ER: extended release

Tabelle 63: Mittlere Veränderung der MADRS (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende (SD) <sup>b</sup>	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b,c</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
					vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
<b>Akutstudien</b>						
<b>lediglich placebokontrolliert</b>						
Cunningham 1997						
Venlafaxin XR 75–150 mg	92	26,7 (n. g.)	10,60 <sup>d</sup> (0,92) <sup>e</sup>	-15,97 <sup>d</sup> (n. g.)	-7,68 <sup>f</sup> (-10,18; -5,19); < 0,001 <sup>g</sup>	
Venlafaxin IR 75–150 mg	87	26,5 (n. g.)	13,33 <sup>d</sup> (0,96) <sup>e</sup>	-13,25 <sup>d</sup> (n. g.)	-4,96 <sup>f</sup> (-7,51; -2,41); < 0,001 <sup>g</sup>	
Placebo	99	26,6 (n. g.)	18,28 <sup>d</sup> (0,88) <sup>e</sup>	-8,29 <sup>d</sup> (n. g.)		
Khan 1998						
Venlafaxin 75 mg	83	28,4 (n. g.)	n. g.	-13,07 <sup>d</sup> (1,17) <sup>e</sup>	-5,59 <sup>h</sup> ; < 0,001 <sup>i</sup>	
Venlafaxin 150 mg	89	27,9 (n. g.)	n. g.	-12,36 <sup>d</sup> (1,07) <sup>e</sup>	-4,88 <sup>h</sup> ; < 0,001 <sup>i</sup>	
Venlafaxin 200 mg	81	28,4 (n. g.)	n. g.	-13,43 <sup>d</sup> (1,16) <sup>e</sup>	-5,94 <sup>h</sup> ; < 0,001 <sup>i</sup>	
Placebo	93	29,9 (n. g.)	n. g.	-7,48 <sup>d</sup> (1,04) <sup>e</sup>		
Mendels 1993						
Venlafaxin 50–75 mg	72	28,9 (5,9)	16,32 (n. g.)	-12,53 (9,60)	n. g.; „n. s.“	
Venlafaxin 150–200 mg	77	29,8 (6,1)	15,00 (n. g.)	-14,80 (9,64)	n. g.; „n. s.“	
Placebo	75	28,8 (5,1)	18,29 (n. g.)	-10,53 (8,98)	n. g.; „n. s.“	
Rudolph 1998						
Venlafaxin 75 mg	77	30,4 (n. g.)	18,3 (n. g.)	-12,1 (n. g.)	n. g.; ≤ 0,05 <sup>g</sup>	
Venlafaxin 225 mg	79	29,4 (n. g.)	16,3 (n. g.)	-13,1 (n. g.)	n. g.; ≤ 0,05 <sup>g</sup>	
Venlafaxin 375 mg	75	29,6 (n. g.)	15,9 (n. g.)	-13,7 (n. g.)	n. g.; ≤ 0,05 <sup>g</sup>	
Placebo	92	29,1 (n. g.)	21,8 (n. g.)	-7,3 (n. g.)		
Schweizer 1994						
Venlafaxin 75–225 mg	64	30,1 (6,4)	14,48 (n. g.)	-15,6 (9,8)	n. g.; < 0,05 <sup>i</sup>	
Placebo	77	29,6 (5,6)	19,35 (n. g.)	-10,2 (9,6)		

(Fortsetzung)

Tabelle 63 (Fortsetzung): Mittlere Veränderung der MADRS (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende (SD) <sup>b</sup>	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b,c</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
					vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
Thase 1997						
Venlafaxin XR 75–225 mg	91	28 (n. g.)	15,2 (1,14) <sup>d,e</sup>	-12,66 (n. g.) <sup>d</sup>	-5,38 <sup>f</sup> (-8,31; -2,45); < 0,001 <sup>g</sup>	
Placebo	100	28 (n. g.)	20,6 (1,08) <sup>d,e</sup>	-7,27 (n. g.) <sup>d</sup>		
<i>0600C1-217-US-CSR-45150</i>						
Venlafaxin ER 75–225 mg	n. g.	n. g.	<i>Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.</i>			
Placebo	n. g.	n. g.				
<i>0600A-303-US</i>						
Venlafaxin 75–225 mg	69	28,7 (n. g.)	16,35 (n. g.)	-12,25 (n. g.)	n. g.; „n. s.“	
Placebo	79	28,9 (n. g.)	17,86 (n. g.)	-11,00 (n. g.)		
<i>0600A1-343-GMR-25304</i>						
Venlafaxin 150 mg	66	n. g.	n. g.	-9,55 (n. g.)	n. g.; „signifikant“	
Venlafaxin 225 mg	68	n. g.	n. g.	-8,97 (n. g.)		
Placebo	71	n. g.	n. g.	-4,59 (n. g.)		
<i>0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642</i>						
Venlafaxin 225–375 mg	160	34,6 (4,5)	18,9 (n. g.)	-15,7 (0,94) <sup>e</sup>	n. g.; < 0,001 <sup>j</sup>	
Placebo	61	33,8 (3,5)	24,2 (n. g.)	-9,6 (1,52) <sup>e</sup>		
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>						
Alves 1999						
Venlafaxin 75–150 mg	40	31,2 (6,8)	9 <sup>k</sup> (n. g.)	n. g.	n. g. „n. s.“	
Fluoxetin 20–40 mg	47	29,8 (5,8)	12 <sup>k</sup> (n. g.)	n. g.		
Benkert 1996						
Venlafaxin 150 mg	85	36,8 (6,2)	n. g.	n. g.	n. g.	
Imipramin 200 mg	82	35,9 (5,7)	n. g.	n. g.		

(Fortsetzung)



Tabelle 63 (Fortsetzung): Mittlere Veränderung der MADRS (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende (SD) <sup>b</sup>	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b,c</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
					vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
Benkert 2006					Kein Gesamtscore auf MADRS erhoben.	
Venlafaxin XR 225 mg	115					
Mirtazapin ODT 45 mg	127					
Bielski 2004						
Venlafaxin XR 225 mg	98	30,0 (5,0)	17 <sup>k</sup>	-13,6 (9,6)		n. g.; „n. s.“
Escitalopram 20 mg	97	30,7 (4,6)	15 <sup>k</sup>	-15,9 (10,3)		
Clerc 1994						
Venlafaxin 200 mg	33	35,2 <sup>d</sup> (n. g.)	12,4 <sup>d</sup> (2,3) <sup>e</sup>	-22,8 (2,2) <sup>e</sup>		-7,2 <sup>f</sup> ; (-13,3; -1,1); 0,028 <sup>g</sup>
Fluoxetin 40 mg	34	35,2 <sup>d</sup> (n. g.)	19,6 <sup>d</sup> (2,3) <sup>e</sup>	-15,7 (2,3) <sup>e</sup>		
Costa e Silva 1998						
Venlafaxin 75–150 mg	196	33,9 (6,0)	10,5 <sup>k</sup>	n. g. <sup>1</sup>		n. g.; „n. s.“
Fluoxetin 20–40 mg	186	33,8 (5,6)	11 <sup>k</sup>	n. g. <sup>1</sup>		
Dierick 1996						
Venlafaxin 75–150 mg	148	30,4 <sup>d</sup> (n. g.)	12,5 (0,9) <sup>d,e</sup>	-17,9 (0,9) <sup>e</sup>		-1,3 <sup>f</sup> (-3,8; 1,2) ; 0,30 <sup>g</sup>
Fluoxetin 20 mg	159	30,4 <sup>d</sup> (n. g.)	13,8 (0,9) <sup>d,e</sup>	-16,6 (0,9) <sup>e</sup>		
Gentil 2000						
Venlafaxin 75–150 mg	57	25,6 (5,2)	9 <sup>k</sup> (n. g.)	n. g.		n. g.; „n. s.“
Amitriptylin 75–150 mg	58	24,9 (6,0)	8 <sup>k</sup> (n. g.)	n. g.		
Kennedy 2008						
Venlafaxin XR 150 mg	139	27,9 (4,5)	9,8 (7,9)	n. g.		-0,3 <sup>m</sup> (-2,16; 1,55); „n. s.“
Agomelatin 50 mg	137	27,9 (4,1)	10,1 (7,8)	n. g.		
McPartlin 1998						
Venlafaxin XR 75 mg	175	29 (5)	10 (n. g.) <sup>k</sup>	-19,3 (9,8)		n. g.; 0,54 <sup>n</sup>
Paroxetin 20 mg	161	29 (5)	10,5 (n. g.) <sup>k</sup>	-18,3 (9,8)		

(Fortsetzung)

Tabelle 63 (Fortsetzung): Mittlere Veränderung der MADRS (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende (SD) <sup>b</sup>	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b,c</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
					vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
<b>Mehtonen 2000</b>						
Venlafaxin 75–150 mg	75	27,8 (6,0)	9,5 <sup>k</sup> (n. g.)	n. g.		n. g.; „n. s.“
Sertraline 50–100 mg	72	28,1 (5,1)	11 <sup>k</sup> (n. g.)	n. g.		
<b>Montgomery 2004b</b>						
Venlafaxin 75–150 mg	142	29,0 (5,4)	n. g.	-18,93 (n. g.)		n. g.; „n. s.“
Escitalopram 10–20 mg	146	28,7 (5,0)	n. g.	-18,16 (n. g.)		
<b>Samuelian 1998</b>						
Venlafaxin 50–150 mg	51	33,3 (n. g.)	17,8 <sup>d</sup> (1,8) <sup>e</sup>	-15,3 (13,5)		0,1 <sup>f</sup> (-7,2; 7,4); 0,97 <sup>g</sup>
Clomipramin 50–150 mg	46	33,3 (n. g.)	17,7 <sup>d</sup> (1,9) <sup>e</sup>	-15,9 (12,0)		
<b>Tylee 1997</b>						
Venlafaxin 75 mg	161	27,8 (5,3)	10,21 (n. g.)	-15,6 <sup>d</sup> (n. g.)		1,34 <sup>h</sup> (-0,67;3,35); 0,191 <sup>g</sup>
Fluoxetin 20 mg	164	29,3 (5,2)	9,20 (n. g.)	-16,9 <sup>d</sup> (n. g.)		
<b>Tzanakaki 2000</b>						
Venlafaxin 75–225 mg	55	36,4 (7,2)	13 <sup>k</sup> (n. g.)	n. g.		n. g.; „n. s.“
Fluoxetin 20–60 mg	54	37,0 (7,2)	16 <sup>k</sup> (n. g.)	n. g.		
<b>0600A-321-GMR-18105</b>						
Venlafaxin 25–150 mg	64	31,9 <sup>d</sup> (n. g.)	11,2 <sup>d</sup> (1,2) <sup>e</sup>	-19,4 (12,1)		n. g.; 0,84 <sup>g</sup>
Maprotilin 25–150 mg	62	31,9 <sup>d</sup> (n. g.)	11,6 <sup>d</sup> (1,3) <sup>e</sup>	-19,1 (13,3)		
<b>0600A-326-GMR-20004</b>						
Venlafaxin bis 225 mg	58	33,7 <sup>d</sup> (n. g.)	17,0 <sup>d</sup> (1,5) <sup>e</sup>	-16,6 (12,5)		n. g.; 0,10 <sup>g</sup>
Clomipramin bis 225 mg	60	33,7 <sup>d</sup> (n. g.)	13,5 <sup>d</sup> (1,5) <sup>e</sup>	-20,2 (10,6)		

(Fortsetzung)

Tabelle 63 (Fortsetzung): Mittlere Veränderung der MADRS (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende (SD) <sup>b</sup>	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b,c</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
					vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
0600A-332-US-GMR-21989						
Venlafaxin 50–225 mg	24	29,3 (n. g.)	14,63 (n. g.)	-14,63 (n. g.)		n. g.; 0,164 <sup>j</sup>
Fluoxetin 20–40 mg	23	28,4 (n. g.)	10,61 (n. g.)	-17,78 (n. g.)		
0600A1-347-FR-NE-CSR						
Venlafaxin 150 mg (BID)	31	31,0 (4,9)				
Venlafaxin 150 mg (TID)	32	30,4 (3,3)			Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.	
Fluvoxamin 200 mg (BID)	29	30,9 (5,0)				
0600A1-349-NE-UK-CSR						
Venlafaxin 75–150 mg	82	32,0 (4,9)			Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.	
Paroxetin 20–40 mg	85	31,9 (4,5)				
0600A1_351_GE-CSR_43127						
Venlafaxin 75–150 mg					Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.	
Moclobemid 300–450 mg						
0600-428-IT-SDC-3993						
Venlafaxin XR 75 mg	58	31,5 (6,1)	12,5 (8,8)	-19,0 (10,3)		-2,70 <sup>o</sup> (-6,5; 1,1); 0,139 <sup>n</sup>
Paroxetin 20 mg	56	31,3 (6,0)	15,0 (9,4)	-16,3 (10,0)		
600A-654-AU						
Venlafaxin 75–150 mg	112	31,4 (5,8)	14,9 (11,5)	-16,5 (11,2)		n. g.; n. g.
Fluoxetin 20–40 mg	125	32,4 (5,9)	14,9 (10,3)	-17,5 (10,2)		
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156						
Venlafaxin ER 75 mg	19	33,7 <sup>p</sup> (6,6)	8,3 <sup>p</sup> (8,7)	-25,5 (9,7)		-2,4 <sup>o</sup> (-8,6; 3,8); 0,439 <sup>n</sup>
Fluoxetin 20 mg	17	31,1 <sup>p</sup> (6,3)	8,0 <sup>p</sup> (6,2)	-23,1 (8,7)		

(Fortsetzung)

Tabelle 63 (Fortsetzung): Mittlere Veränderung der MADRS (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende (SD) <sup>b</sup>	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b,c</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
					vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>						
Cunningham 1994						
Venlafaxin max. 200 mg	65	28,3 (n. g.)	14,78 (n. g.)	-13,48 (n. g.)	n. g.; ≤ 0,05 <sup>f</sup>	n. s.
Trazodon max. 400 mg	71	28,0 (n. g.)	16,23 (n. g.)	-11,66 (n. g.)	n. g.; ≤ 0,05 <sup>f</sup>	
Placebo	75	27,4 (n. g.)	18,13 (n. g.)	-9,27 (n. g.)		
Lecrubier 1997						
Venlafaxin 75–150 mg	72	24,9 (n. g.)	n. g.	-17 <sup>k</sup> (n. g.)	n. g.; „n. s.“	
Imipramin 75–150 mg	74	24,4 (n. g.)	n. g.	-14 <sup>k</sup> (n. g.)	n. g.; „n. s.“	
Placebo	76	24,2 (n. g.)	n. g.	-13,5 <sup>k</sup> (n. g.)		
Nemeroff 2007						
Venlafaxin IR 75–225 mg	96	26,9 (5,3)	14,0 (1,05) <sup>e</sup>	n. g.	n. g.; 0,003 <sup>q</sup>	n. g.; 0,152 <sup>q</sup>
Fluoxetin 20–60 mg	100	26,8 (4,5)	15,9 (0,93) <sup>e</sup>	n. g.	n. g.; 0,116 <sup>q</sup>	
Placebo	101	27,9 (5,1)	18,3 (1,00) <sup>e</sup>	n. g.		
Rudolph 1999						
Venlafaxin XR 75–225 mg	95	28,2 (6,2)	13,1 <sup>d</sup> (1,07) <sup>r</sup>	-15,5 <sup>d</sup> (1,05) <sup>e</sup>	n. g.; 0,013 <sup>g</sup>	0,474 <sup>g</sup>
Fluoxetin 20–60 mg	103	29,1 (5,6)	15,8 <sup>d</sup> (1,02) <sup>r</sup>	-12,8 <sup>d</sup> (1,08) <sup>e</sup>	n. g.; 0,69 <sup>g</sup>	
Placebo	97	28,5 (5,7)	16,9 <sup>d</sup> (1,06) <sup>r</sup>	-11,7 <sup>d</sup> (1,02) <sup>e</sup>		
AK130939						
Venlafaxin XR 75–150 mg	193	30,1 (0,4) <sup>e</sup>	12,3 (10,4)	-17,0 <sup>d</sup> (0,8) <sup>e</sup>	-3,8 <sup>h</sup> (-5,8; -1,8); < 0,001 <sup>i</sup>	-2,3 <sup>h</sup> (-4,3; -0,3); < 0,05 <sup>i</sup>
Bupropion XL 150–300 mg	202	30,6 (0,3) <sup>e</sup>	14,9 (10,8)	-14,7 <sup>d</sup> (0,7) <sup>e</sup>	-1,5 <sup>h</sup> (-3,5; 0,5); 0,146 <sup>i</sup>	
Placebo	186	30,6 (0,4) <sup>e</sup>	16,3 (11,2)	-13,2 <sup>d</sup> (0,8) <sup>e</sup>		

(Fortsetzung)

Tabelle 63 (Fortsetzung): Mittlere Veränderung der MADRS (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende (SD) <sup>b</sup>	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b,c</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
					vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
<i>WXL101497</i>						
<i>Venlafaxin XR 75–150 mg</i>	185	30,0 (0,3)	12,7 (9,6)	-17,1 <sup>d</sup> (0,7) <sup>e</sup>	-3,6 <sup>h</sup> (-5,4; -1,8); 0,001 <sup>i</sup>	-1,1 (-2,9; 0,7); <i>n. s.</i>
<i>Bupropion XL 150–300 mg</i>	187	30,4 (0,3)	14,3 (10,4)	-16,0 <sup>d</sup> (0,7) <sup>e</sup>	-2,5 <sup>h</sup> (-4,2; -0,7); 0,006 <sup>i</sup>	
<i>Placebo</i>	197	30,4 (0,3)	16,8 (9,8)	-13,5 <sup>d</sup> (0,7) <sup>e</sup>		
<i>0600B-367-EU-GMR-25782</i>						
<i>Venlafaxin 75 mg</i>	82	29,9	11,9 <sup>d</sup> (1,38) <sup>r</sup>	-18,0 <sup>d</sup> ( <i>n. g.</i> )	-3,4 <sup>f</sup> (-7,2; 0,5); 0,087 <sup>g,s</sup>	-5,3 <sup>f</sup> (-9,2; -1,3) 0,009 <sup>g,s</sup> -3,8 <sup>f</sup> (-7,9; 0,4) 0,073 <sup>g,s</sup>
<i>Venlafaxin 150 mg</i>	75	29,9	13,4 <sup>d</sup> (1,48) <sup>r</sup>	-16,5 <sup>d</sup> ( <i>n. g.</i> )	-1,9 <sup>f</sup> (-5,9; 2,2); 0,36 <sup>g,s</sup>	
<i>Paroxetine 20 mg</i>	79	29,9	17,2 <sup>d</sup> (1,45) <sup>r</sup>	-12,7 <sup>d</sup> ( <i>n. g.</i> )		
<i>Placebo</i>	81	29,9	15,3 <sup>d</sup> (1,40) <sup>r</sup>	-14,6 <sup>d</sup> ( <i>n. g.</i> )		
<i>0600A1-372-US-GMR-32822</i>						
<i>Venlafaxin 200–375 mg</i>	135	31,3 ( <i>n. g.</i> )	13,1 ( <i>n. g.</i> )	-18,0 (0,84) <sup>e</sup>	<i>n. g.</i> ; < 0,001 <sup>i,t</sup>	0,37 <sup>i,t</sup>
<i>Fluoxetin 40–80 mg</i>	136	31,6 ( <i>n. g.</i> )	14,8 ( <i>n. g.</i> )	-16,7 (0,90) <sup>e</sup>	<i>n. g.</i> ; < 0,001 <sup>i,t</sup>	
<i>Placebo</i>	141	32,0 ( <i>n. g.</i> )	19,7 ( <i>n. g.</i> )	-12,3 (0,97) <sup>e</sup>		
<i>0600C1-402-US-CA-CSR-48579</i>						
<i>Venlafaxin ER 75–300 mg</i>	287	29,1 ( <i>n. g.</i> )	11,3 ( <i>n. g.</i> )	-17,6 (0,58) <sup>e</sup>	<i>n. g.</i> ; 0,001 <sup>j</sup>	<i>n. g.</i> ; 0,312 <sup>j</sup>
<i>Sertralin 50–200 mg</i>	288	28,6 ( <i>n. g.</i> )	11,9 ( <i>n. g.</i> )	-16,9 (0,60) <sup>e</sup>	<i>n. g.</i> ; 0,011 <sup>j</sup>	
<i>Placebo</i>	98	29,5 ( <i>n. g.</i> )	15,2 ( <i>n. g.</i> )	-14,2 (1,15) <sup>e</sup>		
<i>GMA-016-CSR</i>						
<i>Venlafaxin 375 mg</i>	91	32,2 (0,54) <sup>e</sup>	18,2 (1,30) <sup>e</sup>	<i>n. g.</i>	<i>n. g.</i> ; 0,067 <sup>f</sup>	<i>n. g.</i> ; 0,191 <sup>f</sup>
<i>Fluoxetin 80 mg</i>	99	32,0 (0,64) <sup>e</sup>	20,4 (1,13) <sup>e</sup>	<i>n. g.</i>	<i>n. g.</i> ; 0,580 <sup>f</sup>	
<i>Placebo</i>	95	32,3 (0,53) <sup>e</sup>	21,1 (1,16) <sup>e</sup>	<i>n. g.</i>		

(Fortsetzung)

Tabelle 63 (Fortsetzung): Mittlere Veränderung der MADRS (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende (SD) <sup>b</sup>	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b,c</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
					vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>						
Corya 2006						
Venlafaxin 75–375 mg	58	30,0 (5,2)	n. g.	-11,9 (9,8)		n. g.; 0,637
Fluoxetin 25 oder 50 mg	56	31,5 (6,2)	n. g.	-10,7 (10,9)		
0600B-671-UK						
Venlafaxin ER 75–300 mg	194	30,8 (5,7)	12,0 (11,0)	-18,8 (11,5)		n. g.; 0,5002 <sup>f</sup>
Citalopram 20–60 mg	202	30,9 (6,1)	12,8 (11,7)	-18,1 (11,3)		
<b>Studien mit älteren Patienten</b>						
Allard 2004						
Venlafaxin 75–150 mg	73	27,6 (3,6)	9,6 (7,9)	n. g.		-0,0 <sup>f</sup> (-2,5; 2,6); 0,9702 <sup>g</sup>
Citalopram 20–30 mg	75	27,0 (3,6)	9,6 (8,3)	n. g.		
De Vasconcelos Cunha 2007						
Venlafaxin IR 37,5–131,25 mg	14	21,8 (9,0)	11,4 <sup>d</sup> (8,2)	n. g.	n. g.; 0,552	
Placebo	17	19,2 (6,1)	12,2 <sup>d</sup> (8,7)	n. g.		
Kok 2007						
Venlafaxin ER 75–375 mg	40	32,9 (6,4)	19,8 <sup>l</sup>	-13,1 (11,1)		0,276
Nortriptylin 75–200 mg	41	32,9 (6,0)	16,7 <sup>l</sup>	-16,3 (14,5)		
Mahapatra 1997						
Venlafaxin 50–150 mg	43	28,8 (n. g.)	11,5 <sup>d</sup> (1,5) <sup>e</sup>	-17,4 (12,3)		-0,7 <sup>f</sup> (-6,4; 5,0).; 0,74 <sup>g</sup>
Dosulepin 50–150 mg	47	28,8 (n. g.)	12,2 <sup>d</sup> (1,4) <sup>e</sup>	-15,8 (12,1)		

(Fortsetzung)

Tabelle 63 (Fortsetzung): Mittlere Veränderung der MADRS (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende (SD) <sup>b</sup>	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b,c</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
					vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
<b>Schatzberg 2006</b>						
Venlafaxin IR 75–225 mg	93	26,6 (0,60) <sup>e</sup>	16,2 (1,13) <sup>e</sup>	n. g.	n. g.; 0,638 <sup>i</sup>	n. g.; 0,152 <sup>i</sup>
Fluoxetin 20–60 mg	99	27,3 (0,58) <sup>e</sup>	18,8 (1,07) <sup>e</sup>	n. g.	n. g.; 0,332 <sup>i</sup>	
Placebo	95	26,8 (0,54) <sup>e</sup>	17,2 (1,11) <sup>e</sup>	n. g.		
<b>Smeraldi 1998</b>						
Venlafaxin 75–150 mg	55	31,2 (5,2)	16,1 (10,7)	n. g.		
Clomipramin 50–100 mg	58	31,5 (4,7)	15,6 (12,0)	n. g.		0,5 (-3,75;4,75) <sup>u</sup> ; n. s. (V vs. C)
Trazodon 150–300 mg	57	31,1 (5,9)	21,0 (12,7)	n. g.		-4,9 (-9,31;-0,49) <sup>u</sup> ; < 0,03 <sup>v</sup> (V vs. T)
<b>Trick 2004</b>						
Venlafaxin IR 75 mg	25	27,7 (0,9) <sup>e</sup>	8,4 (1,4) <sup>e</sup>	n. g.		n. s.
Dosulepin 75 mg	29	25,5 (0,7) <sup>e</sup>	9,6 (1,0) <sup>e</sup>	n. g.		
<b>Langzeitstudien (Rückfallprävention)</b>						
<b>Simon 2004</b>						
Erhaltungsphase:						
Venlafaxin XR 75–225 mg	144 <sup>w</sup>	7,3 <sup>d</sup> (n. g.)	10,7 <sup>d</sup> (8,9; 12,4) <sup>x</sup>	3,4 <sup>d</sup> (0,9) <sup>e</sup>	-5,8 (-8,6;-3,03) <sup>u</sup> ; < 0,001	
Placebo	117 <sup>w</sup>	7,3 <sup>d</sup> (n. g.)	16,4 <sup>d</sup> (14,4; 18,4) <sup>x</sup>	9,2 <sup>d</sup> (1,1) <sup>e</sup>		
<b>Langzeitstudien (Rezidivprophylaxe)</b>						
<b>Montgomery 2004a</b>						
Genesungsphase						
Venlafaxin IR 100–200 mg	106	4,3 (n. g.)	8,8 <sup>d</sup> (6,3; 11,2) <sup>x</sup>	3,9 <sup>d</sup> (1,0) <sup>e</sup>	n. g.; < 0,001	
Placebo	107	5,3 (n. g.)	14,0 <sup>d</sup> (11,6; 16,4) <sup>x</sup>	9,2 <sup>d</sup> (1,1) <sup>e</sup>		

(Fortsetzung)

Tabelle 63 (Fortsetzung): Mittlere Veränderung der MADRS (Venlafaxin)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.*

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung

c: Negative Änderung im Lauf der Studie: Verbesserung der Symptomatik

d: (Studienbeginn)adjustierte Mittelwerte (bzw. adjustierte Score-Änderungen)

e: SE

f: Behandlungsunterschied der adjustierten finalen Mittelwerte

g: p-Wert für den Behandlungsunterschied der nach Studienbeginn adjustierten Mittelwerte

h: Behandlungsunterschied der adjustierten mittleren Änderungen

i: p-Wert für die Behandlungsunterschied der adjustierten mittleren Änderungen

j: Unklar, ob der p-Wert für den Behandlungsunterschied der Mittelwerte oder der mittleren Änderungen ist

k: Aus Abbildung geschätzt

l: Schätzung der Daten aufgrund mangelhafter grafischer Darstellung nur unzureichend möglich

m: Wert berechnet als Differenz der Endpunktscores, in der Publikation wird (vermutlich fehlerhaft) -0,03 angegeben

n: p-Wert für die mittlere Änderung

o: Behandlungsunterschied der mittleren Änderungen

p: Daten aus OC-Auswertung, LOCF n. g.

q: p-Wert für den Behandlungsunterschied der finalen Mittelwerte

r: SE aus KI berechnet

s: n. s. bei multiplen Test

t: p-Wert aus adjustierter Analyse

u: Berechnung des IQWiG

v: p-Wert für den Unterschied der prozentualen Änderung

w: Patienten in Auswertung ab Monat 1 bis Ende der Studie

x: 95 %-Konfidenzintervall

ANCOVA: Analysis of Covariance, BID: 2-mal täglich Dosierungsschema, C: Clomipramin, ITT: Intention-to-Treat, IR: immediate release, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, n. g.: nicht genannt / berichtet, n. s.: nicht signifikant, OC: observed case, ODT: orally disintegrating tablets, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, T: Trazodon, TID: 3-mal täglich Dosierungsschema, V: Venlafaxin, vs.: versus, XL / XR / ER: extended release



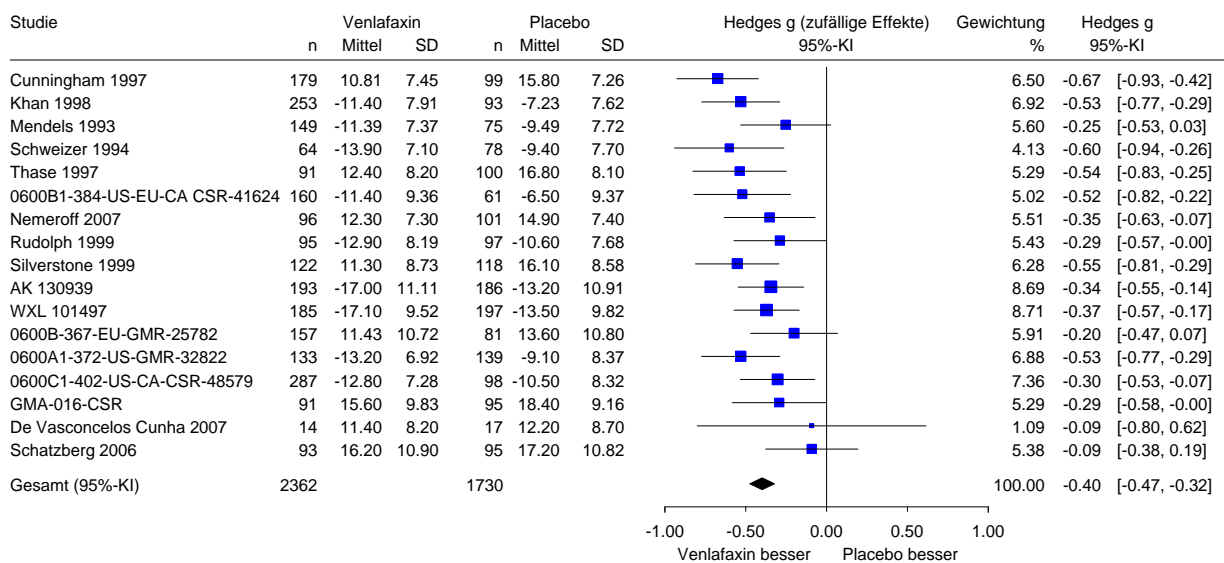
## Ergebnisse der Meta-Analysen – Depressionsskalen-Gesamtscore

Abbildung 86 bis Abbildung 95 zeigen die Meta-Analysen zur Zielgröße Depressionsskalen-Gesamtscore. Folgende Meta-Analysen wurden durchgeführt:

- eine Analyse vs. Placebo
- eine Analyse vs. SSRI
- eine Analyse vs. TZA
- 7 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz

Es wurden primär HAMD-Daten verwendet, bei Nichtvorhandensein wurde auf die Daten der MADRS zurückgegriffen. Wurden Studien mit unterschiedlichen Skalentypen in einer Meta-Analyse zusammengefasst, so wurde die standardized mean difference (SMD) als Effektmaß verwendet, andernfalls die weighted mean difference (WMD). Mehrere Studienarme zu einer Substanz wurden pro Studie zusammengefasst.

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt  
Venlafaxin vs. Placebo

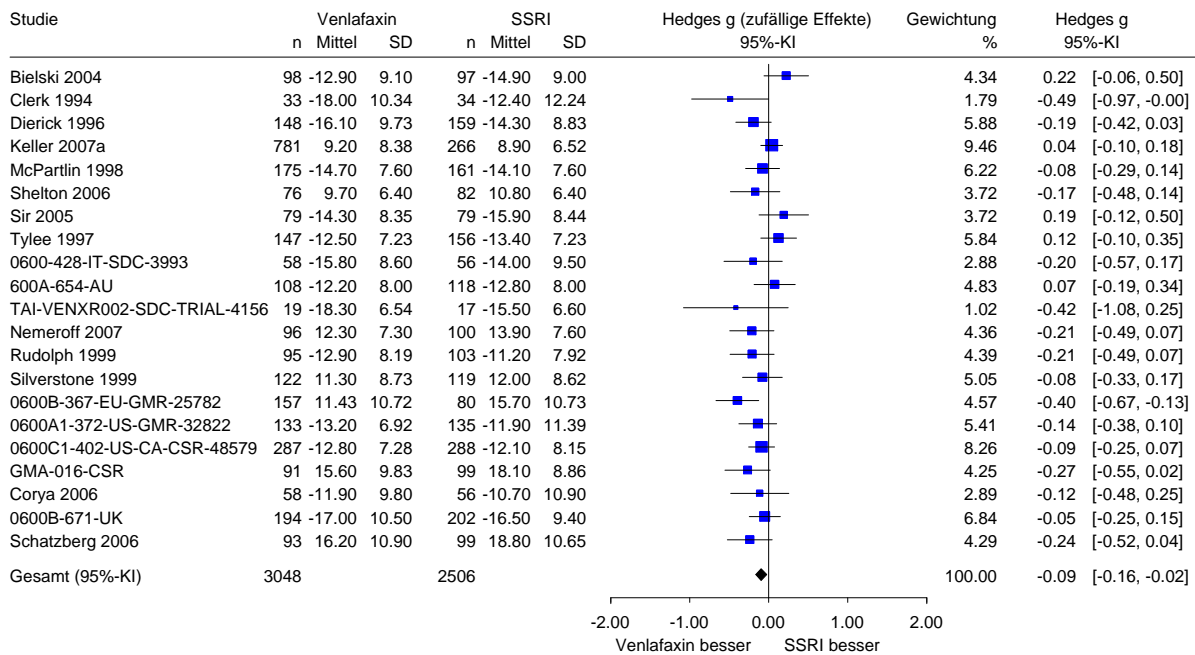


Heterogenität:  $Q=21.65$ ,  $df=16$  ( $p=0.155$ ),  $I^2=26.1\%$   
Gesamteffekt:  $Z$  Score=-10.3 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.007$

Abbildung 86: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt  
Venlafaxin vs. SSRI

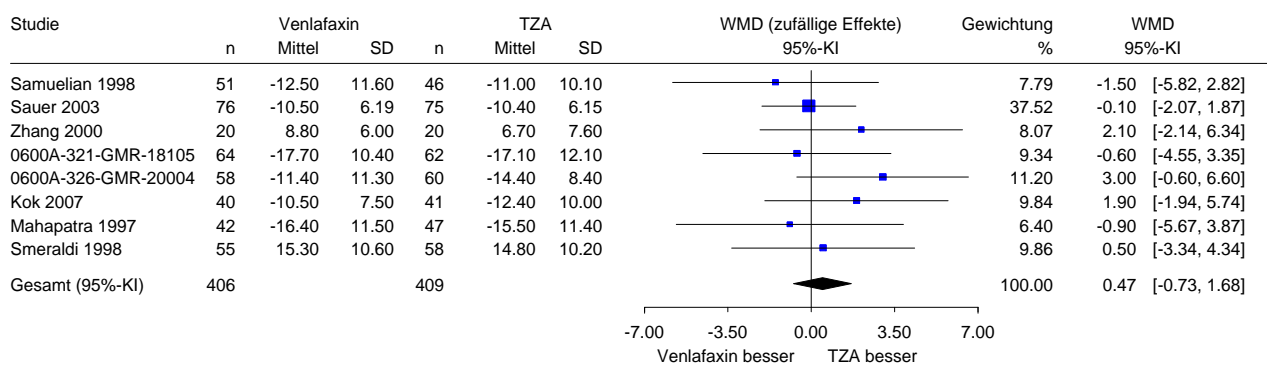


Heterogenität:  $Q=30.02$ ,  $df=20$  ( $p=0.070$ ),  $I^2=33.4\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-2.67$  ( $p=0.008$ ),  $\tau^2=0.008$

Abbildung 87: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt  
Venlafaxin vs. TZA

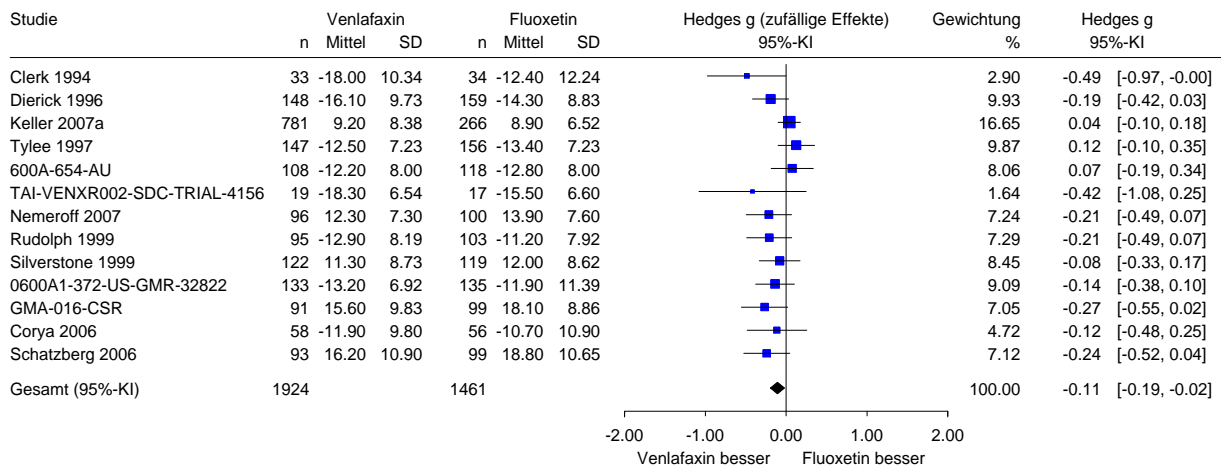


Heterogenität:  $Q=4.72$ ,  $df=7$  ( $p=0.695$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=0.77$  ( $p=0.441$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 88: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, TZA: tri- und tetrazyklische Antidepressiva, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt  
Venlafaxin vs. Fluoxetin

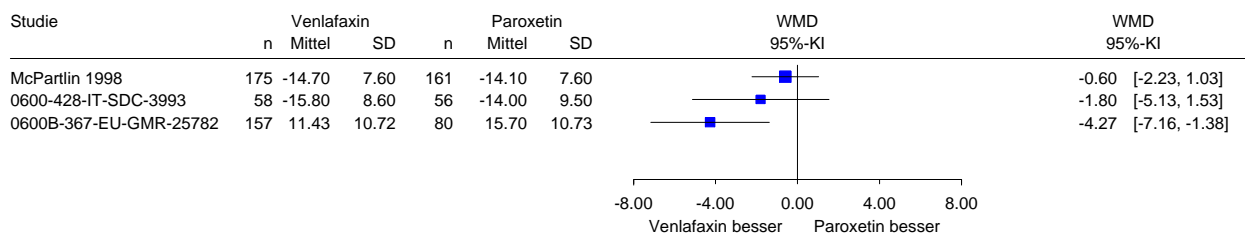


Heterogenität:  $Q=16.72$ ,  $df=12$  ( $p=0.160$ ),  $I^2=28.2\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-2.4 ( $p=0.016$ ),  $\tau^2=0.007$

Abbildung 89: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt  
Venlafaxin vs. Paroxetin

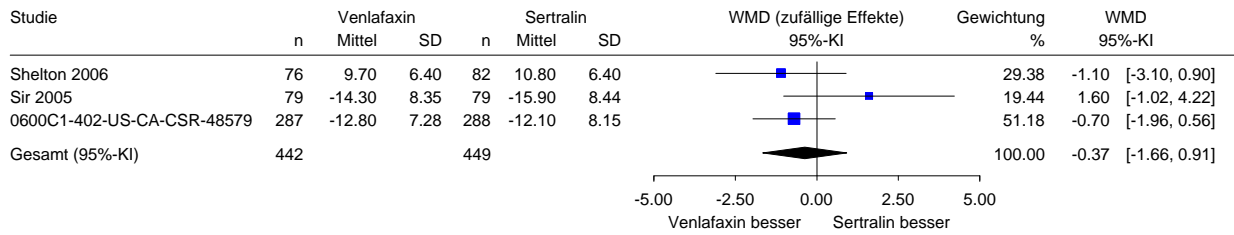


Heterogenität:  $Q=4.74$ ,  $df=2$  ( $p=0.094$ ),  $I^2=57.8\%$

Abbildung 90: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt  
Venlafaxin vs. Sertralin

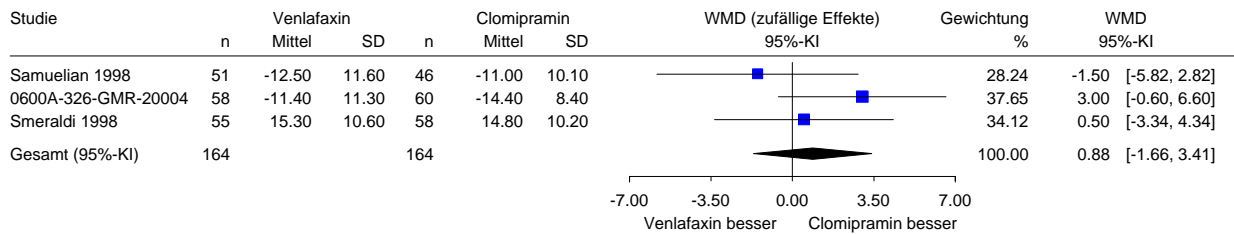


Heterogenität:  $Q=2.91$ ,  $df=2$  ( $p=0.234$ ),  $I^2=31.2\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.56 ( $p=0.572$ ),  $\tau^2=0.425$

Abbildung 91: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt  
Venlafaxin vs. Clomipramin

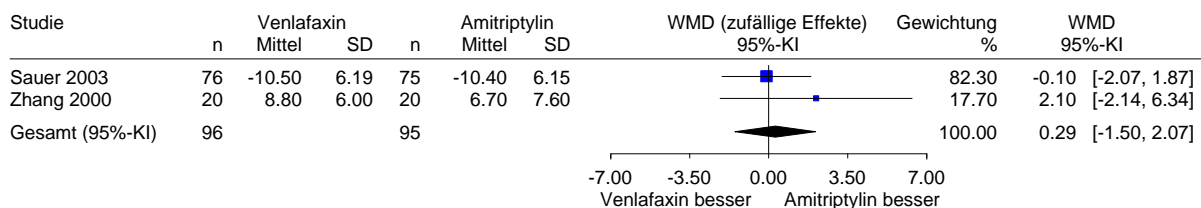


Heterogenität:  $Q=2.53$ ,  $df=2$  ( $p=0.282$ ),  $I^2=21\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.68 ( $p=0.498$ ),  $\tau^2=1.059$

Abbildung 92: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt  
Venlafaxin vs. Amitriptylin

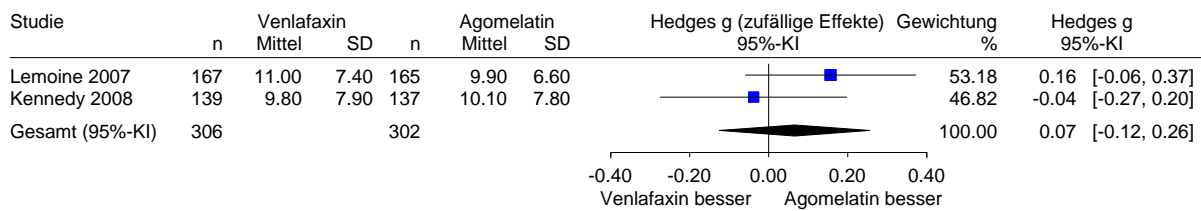


Heterogenität:  $Q=0.85$ ,  $df=1$  ( $p=0.357$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.32 ( $p=0.751$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 93: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Amitriptylin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Gesamt-Score, Endpunkt  
Venlafaxin vs. Agomelatin

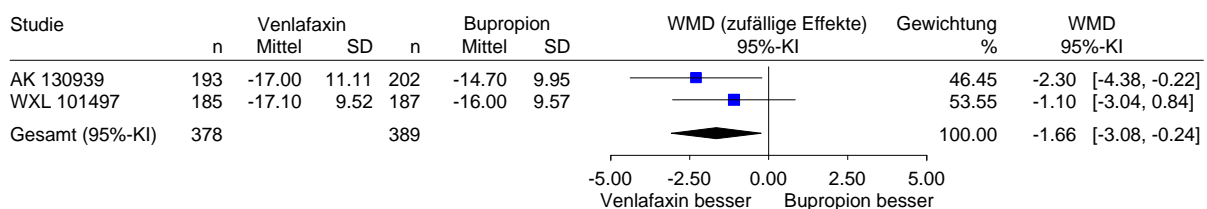


Heterogenität:  $Q=1.42$ ,  $df=1$  ( $p=0.233$ ),  $I^2=29.8\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.67 ( $p=0.501$ ),  $\tau^2=0.006$

#### Abbildung 94: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Agomelatin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Gesamt-Score, Change from Baseline  
Venlafaxin vs. Bupropion



Heterogenität:  $Q=0.68$ ,  $df=1$  ( $p=0.409$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-2.29 ( $p=0.022$ ),  $\tau^2=0.000$

#### Abbildung 95: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Venlafaxin bei mittlerer Heterogenität (Abbildung 86). Die standardisierte Mittelwertdifferenz lag bei -0.40 (95 %-KI [-0,47; -0,32]). Nach einer Interpretation des Cohen's d wird eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen als kleiner Effekt angesehen [62]. Legt man diese Grenze zugrunde, so lag die beobachtete Mittelwertdifferenz inklusive beider Grenzen des Konfidenzintervalls im Bereich eines kleinen Effekts. Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war somit auszugehen. Dieses Resultat wurde auch anhand einer Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Studien mit groben Mängeln bestätigt (siehe Abschnitt 5.3.4).

Die Vergleiche von Venlafaxin und SSRI sowie Fluoxetin (Abbildung 87 und Abbildung 89) ergaben ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Venlafaxin. In Bezug auf die Relevanz der Unterschiede lagen die Konfidenzintervalle mit -0.09 (95 %-KI [-0,16;

-0,02]) bzw. -0.11 (95 %-KI [-0,19; -0,02]) in beiden Fällen allerdings unterhalb eines kleinen Effekts. Damit konnte die Relevanz der vorliegenden Effekte nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Die Meta-Analyse zum Vergleich von Venlafaxin und Sertralin zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Abbildung 91). Die Einzelsubstanzanalyse gegenüber Paroxetin wurde aufgrund der hohen Heterogenität ohne Gesamtschätzer abgebildet. Zwei der 3 enthaltenen Studien erbrachten kein statistisch signifikantes Ergebnis, eine Studie zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Venlafaxin, sodass der Gesamteffekt unklar blieb (Abbildung 90). Die Studien Bielski 2004 und 0600B-671-UK waren zwar im Pool der SSRI-Studien enthalten, konnten aber in keine Einzelsubstanzanalyse (Komparatoren Escitalopram bzw. Citalopram mit therapieresistenten Patienten) integriert werden. Im Einzelergebnis zeigte sich in diesen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapieoptionen.

Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse TZA zeigte, ebenso wie die Vergleiche mit den Einzelsubstanzen Clomipramin und Amitriptylin, keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 88, Abbildung 92, Abbildung 93). In der Gruppe des TZA-Pools konnten einige Studien nicht in Einzelsubstanzanalysen aufgenommen werden. Keine dieser 3 Studien zeigte statistisch signifikante Resultate (0600-321-GMR-18105 vs. Maprotilin, Kok 2007 vs. Nortriptylin, Mahapatra 1997 vs. Dosulepin).

Der Vergleich von Venlafaxin und Agomelatin erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen (Abbildung 94).

Der Vergleich von Venlafaxin und Bupropion schließlich zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Venlafaxin. Die Relevanz des Gruppenunterschieds konnte nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden, da die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen mit -0,17 (95 %-KI [-0,31; -0,02]) mit Teilen des Konfidenzintervalls oberhalb von -0,2 lag. Eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen wird nach einer Interpretation des Cohen's d als kleiner Effekt angesehen [62].

Somit ergaben die Studien auf Basis des Parameters Gesamtscore von Depressionsskalen in der Akuttherapie der Depression einen Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin im Vergleich zu Placebo. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse TZA erbrachte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin. Dieses Ergebnis zeigte sich auch in den Vergleichen mit den Einzelsubstanzen Sertralin, Escitalopram, Paroxetin, Citalopram (therapieresistente Patienten), Amitriptylin, Clomipramin, Maprotilin, Imipramin, Dosulepin und Nortriptylin (beide mit älteren Patienten). Auch in der „Langzeit“-Akuttherapie bei älteren Patienten gegenüber den Komparatoren Citalopram und Dosulepin zeigte sich kein Beleg für einen Zusatznutzen. Im Vergleich von Venlafaxin mit Agomelatin, Mirtazapin und Trazodon zeigte sich ebenfalls kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin. Einige Vergleiche erbrachten Resultate, deren Relevanz nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte. Der Zusatznutzen blieb unklar und war daher nicht belegt. Es handelte sich um die

Untersuchungen gegenüber der Wirkstoffklasse SSRI sowie gegenüber den Einzelsubstanzen Fluoxetin, Bupropion und Trazodon (ältere Patienten).

### 5.3.2.3 Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen

Zur Beurteilung des Therapieziels Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen wurden die in Tabelle 64 dargestellten Skalen berücksichtigt. Die Tabelle zeigt eine Sortierung der Studien nach Komparatorwirkstoffklassen und stellt auch mehrere Publikationen zu einer Studie getrennt dar, um einen einmaligen Überblick der verfügbaren Daten zu ermöglichen. Insgesamt kann für die Einzelsymptome von einer eher mäßigen Datenverfügbarkeit ausgegangen werden, da einige erhobene Daten den Quelldokumenten nicht zu entnehmen waren (siehe eingeklammerte Einträge der Tabelle).

Wie in Abschnitt 4.1.3 beschrieben, wurden Ergebnisse zu Einzel- und Begleitsymptomen nur dann berücksichtigt, wenn die Daten mithilfe validierter Skalen erhoben wurden.

Vor der Betrachtung der Ergebnisse zu Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen war eine Einschränkung notwendig. Die für die Einschätzung der Zielgröße „Änderung der depressiven Symptomatik“ primär zu betrachtenden und relevanten Parameter waren solche, die mit dem Nachweis einer generellen antidepressiven Wirkung einhergingen (Remission, Ansprechen, Depressionsskalen Gesamtscore, Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe). Somit war ein Nachweis einer solchen antidepressiven Wirkung Bedingung, um eine Studie oder einen Studienpool einer weiteren Analyse bezüglich der Einzelsymptome zuzuführen. Im folgenden Kapitel wurde dieser Nachweis pro Studie oder pro Meta-Analysen-Pool anhand des Parameters Ansprechen (für die primäre Auswertungsstrategie, im Fall der Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe anhand der Ergebnisse der Rückfälle / Rezidive) durchgeführt. Die Beurteilung der antidepressiven Wirkung wurde auf Basis des Ansprechens vorgenommen, da hierfür die größte Datenbasis vorhanden war und das qualitative Ergebnis im Vergleich zu Placebo dem der Remission entsprach. Es wurden jeweils die Studien einer separaten Nutzenanalyse unterzogen, welche Daten für das jeweilige Einzelsymptom berichteten. Je nach Datenlage handelte es sich um Einzelstudien oder mehrere Studien, für die dann eine Meta-Analyse möglich war.

Eine Studie oder ein Studienpool, welcher keinen Hinweis oder Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo hinsichtlich des Parameters Ansprechen bzw. Rückfall / Rezidiv aufwies, wurde in der Interpretation von Einzelsymptomergebnissen nicht berücksichtigt. Ein entsprechender Hinweis auf einen solchen Sachverhalt erfolgte jeweils in der Ergebnisdarstellung der einzelnen Symptome (s. u.).



Tabelle 64: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Venlafaxin)

	Angst				Schmerz		Energie	Kognition			Schlaf		Somatisierung	
	HAMA	HADS	BSA	Covi	VAS	BPI	MEI	CFQ	d2-Test	MMSE	Clinical Interview – Sleep section	PSQI	SSI	SQ-SS
<b>Akutstudien</b>														
<b>lediglich placebokontrolliert</b>														
Cunningham 1997	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Khan 1998	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mendels 1993	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rudolph 1998	-	-	-	(●)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schweizer 1994 <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thase 1997	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0600C1-217-US-CSR-45150	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
600A-303-US <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0600A1-343-GMR-25304 <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642 <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 64 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Venlafaxin)

	Angst				Schmerz		Energie	Kognition			Schlaf		Somatisierung	
	HAMA	HADS	BSA	Covi	VAS	BPI	MEI	CFQ	d2-Test	MMSE	Clinical Interview – Sleep section	PSQI	SSI	SQ-SS
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>														
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor</b>														
Fluoxetin														
Nemeroff 2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rudolph 1999	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Silverstone 1999	●	●	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0600A1-372-US GMR-32822	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GMA-016-CSR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Paroxetin														
0600B-367-EU GMR-25782	-	-	-	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sertralin														
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	(■)	(■)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 64 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Venlafaxin)

	Angst				Schmerz		Energie	Kognition			Schlaf		Somatisierung	
	HAMA	HADS	BSA	Covi	VAS	BPI	MEI	CFQ	d2-Test	MMSE	Clinical Interview – Sleep section	PSQI	SSI	SQ-SS
<b>Vergleichssubstanz kombinierter 5-HT-NA-Rückaufnahmehemmer</b>														
Imipramin														
Lecrubier 1997	-	-	•	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver DA-Rückaufnahmehemmer</b>														
Bupropion														
AK130939	•	-	-	-	-	-	•	-	-	-	-	-	-	-
WXL101497	•	-	-	-	-	-	•	-	-	-	-	-	-	-
<b>Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen</b>														
Trazodon														
Cunningham 1994	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 64 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Venlafaxin)

	Angst				Schmerz		Energie	Kognition			Schlaf		Somatisierung	
	HAMA	HADS	BSA	Covi	VAS	BPI	MEI	CFQ	d2-Test	MMSE	Clinical Interview – Sleep section	PSQI	SSI	SQ-SS
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>														
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor</b>														
Clomipramin														
Samuelian 1998	-	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0600A-326-GMR-20004	-	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Escitalopram														
Bielski 2004	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Montgomery 2004b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fluoxetin														
Alves 1999	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clerc 1994	-	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Costa e Silva 1998	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dierick 1996	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Keller 2007a 0600B-100469 GMA CSR 64337: Akutphase	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tylee 1997	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-
Tzanakaki 2000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 64 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Venlafaxin)

	Angst				Schmerz		Energie	Kognition			Schlaf		Somatisierung	
	HAMA	HADS	BSA	Covi	VAS	BPI	MEI	CFQ	d2-Test	MMSE	Clinical Interview – Sleep section	PSQI	SSI	SQ-SS
<i>600A-332-US-GMR-21989</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>600A-654-AU</i>	(■)	-	-	-	(■)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156</i>	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fluvoxamin														
<i>0600A1-347-FR-NE-CSR</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Paroxetin														
McPartlin 1998	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>0600A1-349-NE-UK-CSR</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>0600-428-IT-SDC-3993</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sertralin														
Meh-tonen 2000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Shelton 2006	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sir 2005	●	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 64 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Energie, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Venlafaxin)

	Angst				Schmerz		Energie	Kognition			Schlaf		Somatisierung	
	HAMA	HADS	BSA	Covi	VAS	BPI	MEI	CFQ	d2-Test	MMSE	Clinical Interview – Sleep section	PSQI	SSI	SQ-SS
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver NA- Rückaufnahmehemmer</b>														
Maprotilin														
<i>0600A-321-GMR-18105</i>	-	(■)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Vergleichssubstanz kombinierter 5-HT- NA- Rückaufnahmehemmer</b>														
Amitriptylin														
Gentil 2000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sauer 2003	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-
Zhang 2000	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Imipramin														
Benkert 1996	-	(●)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Vergleichssubstanz Monoaminoxidase- hemmer</b>														
Moclobemid														
<i>0600A1_351_GE- CSR_43127</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 64 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Venlafaxin)

	Angst				Schmerz		Energie	Kognition			Schlaf		Somatisierung	
	HAMA	HADS	BSA	Covi	VAS	BPI	MEI	CFQ	d2-Test	MMSE	Clinical Interview – Sleep section	PSQI	SSI	SQ-SS
<b>Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen</b>														
Agomelatin														
Kennedy 2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lemoine 2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mirtazapin														
Benkert 2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>spezielle Fragestellungen</b>														
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>														
Corya 2006	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>														
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT- Rückaufnahmehemmer</b>														
Citalopram														
0600B-671-UK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 64 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Venlafaxin)

	Angst				Schmerz		Energie	Kognition			Schlaf		Somatisierung	
	HAMA	HADS	BSA	Covi	VAS	BPI	MEI	CFQ	d2-Test	MMSE	Clinical Interview – Sleep section	PSQI	SSI	SQ-SS
<b>ältere Patienten</b>														
<b>lediglich placebokontrolliert</b>														
De Vasconcelos Cunha 2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>														
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor</b>														
Fluoxetin														
Schatzberg 2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>														
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor</b>														
Citalopram														
Allard 2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-	-	-	-

(Fortsetzung)



Tabelle 64 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Venlafaxin)

	Angst				Schmerz		Energie	Kognition			Schlaf		Somatisierung	
	HAMA	HADS	BSA	Covi	VAS	BPI	MEI	CFQ	d2-Test	MMSE	Clinical Interview – Sleep section	PSQI	SSI	SQ-SS
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver NA-Rückaufnahmehemmer</b>														
Nortriptylin														
Kok 2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-
<b>Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen</b>														
Dosulepin														
Mahapatra 1997	-	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Trick 2004	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer und andere Wirkmechanismen</b>														
Clomipramin / Trazodon														
Smeraldi 1998	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Rückfallprävention (Langzeittherapie)</b>														
Simon 2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 64 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Venlafaxin)

	Angst				Schmerz		Energie	Kognition			Schlaf		Somatisierung	
	HAMA	HADS	BSA	Covi	VAS	BPI	MEI	CFQ	d2-Test	MMSE	Clinical Interview – Sleep section	PSQI	SSI	SQ-SS
<b>Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)</b>														
Keller 2007b 0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase B)	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kocsis 2007 0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase A)	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Montgomery 2004a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Die dargestellten Skalen entsprechen dem Gesamtpool der für den vorliegenden Nutzenbericht berücksichtigten Skalen (für Duloxetin und Venlafaxin).  
 ■: Angaben stammen hauptsächlich aus Studienberichten der Hersteller  
 (●): Daten erhoben aber nicht berichtet  
 ●: Daten berichtet  
 a: Studie ist aktiv- und placebokontrolliert, die aktive Vergleichssubstanz wurde jedoch nach deutschem Zulassungsstatus überdosiert und wird in der vorliegenden Analyse nicht betrachtet.  
 BPI: Brief Pain Inventory, BSA: Brief Scale for Anxiety, CFQ: Cognitive Failures Questionnaire, Covi: Covi-Skala, d2-Test: d2 Aufmerksamkeit / Konzentration, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, HAMA: Hamilton Anxiety Scale, MEI: Motivation and Energy Inventory, MMSE: Mini Mental State Examination, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, VAS: Visuelle Analog Skala, SQ-SS: Symptom Questionnaire Somatic Subscale, SSI: Somatic Symptom Inventory

### 5.3.2.3.1 Angst

#### HAMA (Hamilton Anxiety Scale)

In 13 Studien wurden HAMA-Daten erhoben (siehe Tabelle 64). Hierbei handelte es sich um 8 aktivkontrollierte Akutstudien mit den Komparatoren Escitalopram, Fluoxetin, Sertralin und Amitriptylin inklusive einer Studie mit therapieresistenten Patienten. Hinzu kamen 5 aktiv- und placebokontrollierte Studien mit Fluoxetin, Sertralin und Bupropion sowie die placebokontrollierte Studie zur Rezidivprophylaxe (2 Studienarme), welche auch schon unter den Akutstudien im Fluoxetinvergleich berücksichtigt wurde. Von den 13 Studien, welche eine HAMA-Erhebung ankündigten, waren für 11 Daten bzw. limitierte Aussagen zum Ergebnis verfügbar.

Für eine detaillierte Beschreibung der HAMA siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bedeutet eine Verbesserung der Symptomatik.

#### Ergebnisse der Einzelstudien – HAMA-Gesamtscore

Tabelle 65 gibt einen Überblick über die Daten der Einzelstudien zur HAMA. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle.

Zwei Studien hatten die HAMA unter anderen als primären Ergebnisparameter definiert [88,89].

Drei Studien gingen in keine Meta-Analyse ein:

Rudolph 1999 lieferte nur limitierte Daten ohne Streuungsmaß. Da diese Studie im Placebovergleich für das Ansprechen ein statistisch signifikantes Ergebnis erbracht hatte wurden die Einzelergebnisse für die HAMA betrachtet. Gegenüber Placebo wurde ein nicht statistisch signifikanter Unterschied zu Venlafaxin berichtet. Für den Vergleich von Fluoxetin und Venlafaxin hingegen wurde keine Aussage zur statistischen Signifikanz gemacht und kein p-Wert angegeben. Da zu den berichteten mittleren Änderungen im Vergleich zu Studienbeginn die Streuungsmaße fehlten, konnte auch keine Berechnung eines p-Werts erfolgen, eine Beurteilung des Gruppenunterschieds ist deshalb nicht möglich.

Zhang 2000 berichtete im Vergleich von Venlafaxin und Amitriptylin lediglich einen nicht statistisch signifikanten Unterschied, welcher nicht anhand von Werten nachvollzogen werden konnte.

Die Studie zur Rezidivprophylaxe mit ihren 2 Studienphasen Keller 2007b und Kocsis 2007 konnte ebenfalls nicht gepoolt werden. Beide Studienphasen erbrachten einen Nutzen gegenüber Placebo für die Rezidivrate, daher war eine Betrachtung der HAMA-Resultate zulässig. Um die Studienpopulation nur einmal zu berücksichtigen, wurden hier nur die Ergebnisse von Kocsis 2007 betrachtet, da diese Studienphase früher stattfand und mehr

Patienten beinhaltete. Kocsis 2007 berichtete einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo für die HAMA. Da keine Angaben zu einer Einschätzung der Relevanz von Effekten auf der HAMA, z. B. anhand einer Minimal Important Difference (MID), für den Gruppenunterschied vorlagen, wurde eine Cohen's-d-Berechnung durchgeführt. Eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen wird nach einer Interpretation des Cohen's d als kleiner Effekt angesehen [62]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag mit -0,26 (95 %-KI [-0,50; -0,01]) somit im Bereich eines kleinen Effekts. Hierbei lag die obere Grenze des Konfidenzintervalls allerdings oberhalb des kleinen Effekts, weshalb die Relevanz nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte.

Tabelle 65: HAMA – Gesamtscore (Venlafaxin)

Studie	N <sup>b</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert bei Studienende (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>a, c</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
					vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
<b>Akutstudien</b>						
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>						
Bielski 2004						
Venlafaxin XR 225 mg	98	15,1 (4,1)	n. g.	-6,2 (5,7)	n. g.; „n. s.“	
Escitalopram 20 mg	97	15,4 (4,2)	n. g.	-6,7 (5,4)		
Keller 2007a (Akutphase)						
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	n. g.	8,3 (0,2) <sup>f</sup>	n. g.	n. g.; 0,227	
Fluoxetin 20–60 mg	266	n. g.	7,8 (0,3) <sup>f</sup>	n. g.		
Shelton 2006						
Venlafaxin XR 75–225 mg	76	16,0 (4,4) <sup>d</sup>	8,2 (5,7)	n. g.	n. g.; 0,300	
Sertralin 50–150 mg	82	15,7 (5,1)	9,1 (5,4)	n. g.		
Sir 2005						
Venlafaxin XR 75–225 mg	84	22,4 (7,6)	7,2 (6,1)	-12,9 <sup>e</sup> (1,0) <sup>f</sup>	1,2 (-1,2; 3,7); 0,32	
Sertraline 50–150 mg	79	21,6 (7,2)	5,6 (5,3)	-14,1 <sup>e</sup> (1,0) <sup>f</sup>		
Zhang 2000						
Venlafaxin max. 300 mg	20	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.; „n. s.“	
Amitriptylin max. 300 mg	20	n. g.	n. g.	n. g.		
600A-654-AU						
Venlafaxin 75–150 mg	131	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	
Fluoxetin 20–40 mg	135	n. g.	n. g.	n. g.		

(Fortsetzung)

Tabelle 65 (Fortsetzung): HAMA – Gesamtscore (Venlafaxin)

Studie	N <sup>b</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert bei Studienende (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>a,c</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
					vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
<b>TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156</b>						
Venlafaxin ER 75 mg	19 <sup>g</sup>	24,2 (6,0) <sup>h</sup>	8,4 (7,5) <sup>i</sup>	-15,0 (7,8) <sup>i</sup>	-0,6 (-6,2; 5,0) <sup>i,j</sup> ; 0,831 <sup>k</sup>	
Fluoxetin 20 mg	17 <sup>g</sup>	22,7 (6,5) <sup>h</sup>	9,3 (7,1) <sup>i</sup>	-14,4 (8,7) <sup>i</sup>		
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>						
<b>Rudolph 1999</b>						
Venlafaxin XR 75–225 mg	95	n. g.	n. g.	-8,5 <sup>l,m</sup> (n. g.)	n. s.	n. g.
Fluoxetin 20–60 mg	103	n. g.	n. g.	-6,8 <sup>l,m</sup> (n. g.)	n. g.	
Placebo	97	n. g.	n. g.	-7,8 <sup>l,m</sup> (n. g.)		
<b>Silverstone 1999</b>						
Venlafaxin 75–225 mg	122	25,7 (8,1)	11,5 <sup>l</sup> (n. g.)	-13,7 <sup>o</sup> (n. g.)	-3,5 <sup>p</sup> (-5,7; -1,3); 0,002 <sup>q</sup>	-1,3 <sup>p</sup> (-3,4; 0,9); 0,26 <sup>q</sup>
Fluoxetin 20–60 mg	119	24,5 (7,0)	12,8 <sup>l</sup> (n. g.)	-12,4 <sup>o</sup> (n. g.)	-2,3 <sup>p</sup> (-4,5; -0,1); 0,042 <sup>q</sup>	
Placebo	118	25,4 (7,0)	15,0 <sup>l</sup> (n. g.)	-10,1 <sup>o</sup> (n. g.)		
<b>AK130939</b>						
Venlafaxin XR 75–150 mg	172 <sup>n</sup>	22,5 (6,8)	10,6 (8,5)	-11,7 <sup>e</sup> (0,7) <sup>f</sup>	-2,8 (-4,6; -1,1); 0,002	n. g.
Bupropion XL 150–300 mg	187 <sup>n</sup>	23,0 (6,5)	12,5 (8,8)	-10,1 <sup>e</sup> (0,6) <sup>f</sup>	-1,3 (-3,0; 0,4); 0,141	
Placebo	169 <sup>n</sup>	23,6 (6,8)	14,0 (8,8)	-8,8 <sup>e</sup> (0,7) <sup>f</sup>		
<b>WXL101497</b>						
Venlafaxin XR 75–150 mg	164	22,6 (6,1)	9,5 (7,8)	-12,3 <sup>e</sup> (0,6) <sup>f</sup>	-2,5 (-4,0; -1,1); < 0,001	n. g.
Bupropion XL 150–300 mg	170	22,0 (6,5)	10,5 (8,2)	-11,5 <sup>e</sup> (0,6) <sup>f</sup>	-1,7 (-3,2; -0,3); 0,019	
Placebo	180	21,8 (6,7)	11,9 (7,7)	-9,8 <sup>e</sup> (0,5) <sup>f</sup>		
<b>0600C1-402-US-CA-CSR-48579</b>						
Venlafaxin ER 75–300 mg	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Sertralin max 50–200 mg	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Placebo	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 65 (Fortsetzung): HAMA– Gesamtscore (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	N <sup>b</sup>	Wert bei Studien- beginn (SD)	Wert bei Studienende (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>a,c</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>						
Corya 2006						
Venlafaxin 75–375 mg	55	18,4 (6,3)	n. g.	-5,89 (7,0)		n. g.; 0,720
Fluoxetin 25 oder 50 mg	54	17,6 (6,0)	n. g.	-5,30 (7,4)		
<b>Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)</b>						
Keller 2007b						
Genesungsphase B						
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	n. g.	4,5 <sup>l</sup> (0,8) <sup>f</sup>	n. g.	n. g.; < 0,001	
Placebo	40	n. g.	8,8 <sup>l</sup> (0,8) <sup>f</sup>	n. g.		
Kocsis 2007						
Genesungsphase A						
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	n. g.	6,5 (0,6) <sup>f</sup>	n. g.	n. g.; 0,03	
Placebo	129	n. g.	8,4 (0,7) <sup>f</sup>	n. g.		

(Fortsetzung)

## Tabelle 65 (Fortsetzung): HAMA – Gesamtscore (Venlafaxin)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.*

a: negative Änderung im Lauf der Studie: Verbesserung der Symptomatik

b: Zahl der Patienten in der Auswertung

c: Mittlere Änderung (Standardabweichung)

d: Werte für die randomisierten Patienten (N = 78); 2 Patienten haben sofort nach der Randomisierung abgebrochen

e: Least square Mittelwert-Änderung

f: SE

g: OC-Population

h: Werte für alle randomisierten Patienten.

i: Werte für die OC-Analyse, LOCF nicht gegeben

j: Differenz der Mittelwertänderungen

k: p-Wert für die Differenz der Mittelwertänderungen

l: nach Studienbeginn adjustierte Mittelwerte

m: Aus Abbildung geschätzt

n: Hinweis: Patientenzahlen in der Auswertung (hier dargestellt) waren höher als Patientenzahlen zu Studienbeginn.

o: Nach Studienbeginn adjustierte Mittelwertänderungen

p: Differenz der nach Studienbeginn adjustierten Mittelwertänderungen

q: p-Wert für die Differenz der nach Studienbeginn adjustierten Mittelwertänderungen

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, n. g.: nicht genannt / berichtet, n. s.: nicht signifikant, OC: observed cases, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus



## Ergebnisse der Meta-Analysen – HAMA-Gesamtscore

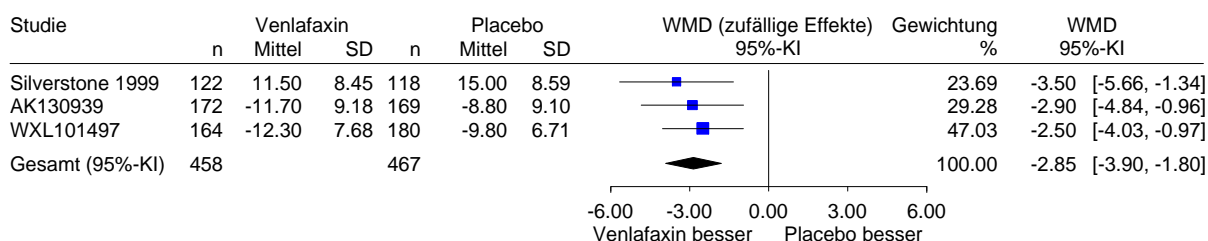
Eine Meta-Analyse der Zielgröße Ansprechen im Vergleich von Venlafaxin und Placebo, im Subpool der Studien mit HAMA-Daten, erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin, der antidepressive Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo im Subpool der Studien mit HAMA-Daten war also gegeben. Abbildung 96 bis Abbildung 100 zeigen die Meta-Analysen zur Zielgröße HAMA-Gesamtscore. Basierend auf dem gegebenen Studienpool wurden die folgenden Meta-Analysen durchgeführt:

- eine Analyse vs. Placebo
- eine Analyse vs. SSRI
- 3 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz

Somit waren fast alle Einzelstudienergebnisse (bis auf die unter Ergebnisse der Einzelstudien genannten) in Meta-Analysen enthalten.

Mehrere Studienarme zu einer Substanz wurden pro Studie zusammengefasst.

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt (HAMA)  
Venlafaxin vs. Placebo

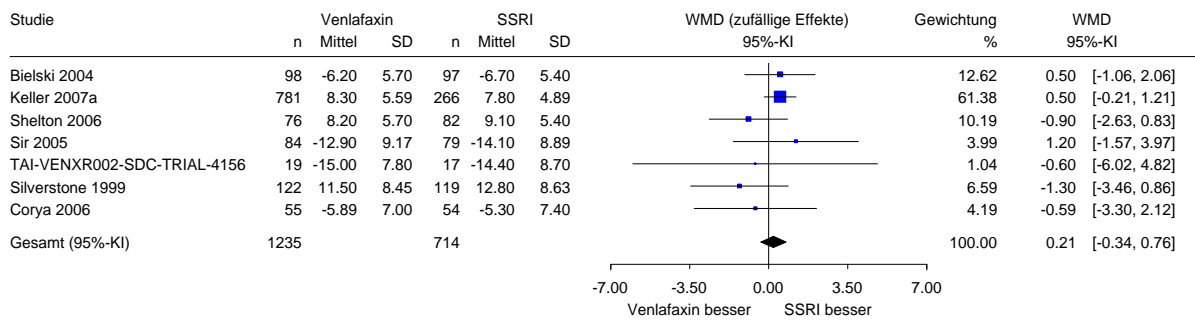


Heterogenität:  $Q=0.55$ ,  $df=2$  ( $p=0.759$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-5.33$  ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 96: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt (HAMA)  
Venlafaxin vs. SSRI

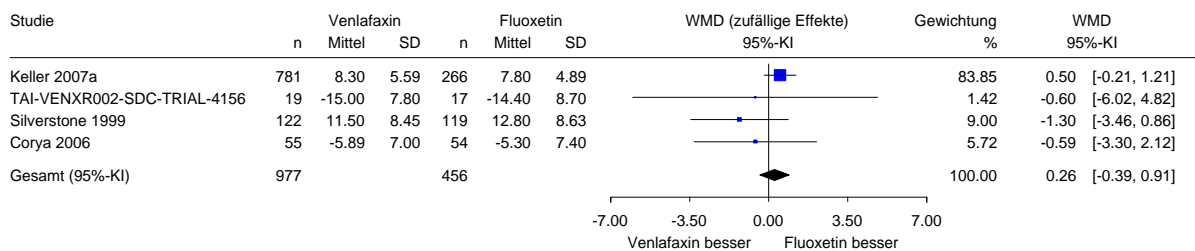


Heterogenität:  $Q=5.15$ ,  $df=6$  ( $p=0.525$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.74 ( $p=0.458$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 97: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt (HAMA)  
Venlafaxin vs. Fluoxetin

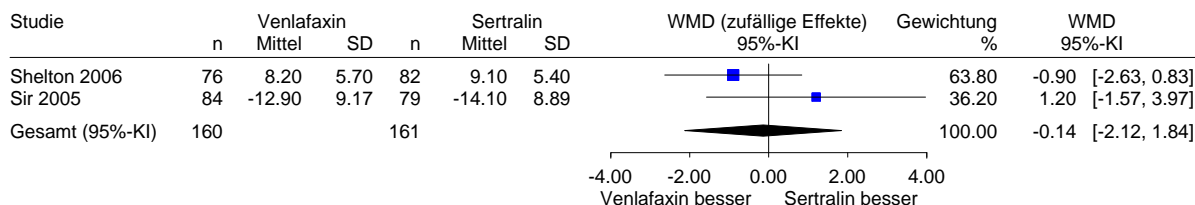


Heterogenität:  $Q=2.93$ ,  $df=3$  ( $p=0.403$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.79 ( $p=0.431$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 98: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt (HAMA)  
Venlafaxin vs. Sertralin

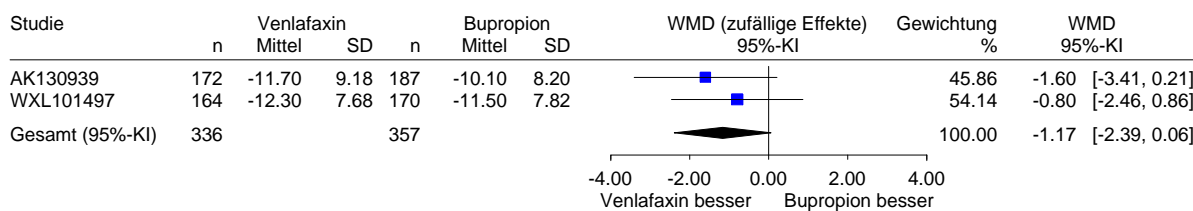


Heterogenität:  $Q=1.58$ ,  $df=1$  ( $p=0.208$ ),  $I^2=36.9\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.14 ( $p=0.890$ ),  $\tau^2=0.813$

Abbildung 99: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (HAMA)  
Venlafaxin vs. Bupropion



Heterogenität:  $Q=0.41$ ,  $df=1$  ( $p=0.523$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.87 ( $p=0.062$ ),  $\tau^2=0.000$

#### Abbildung 100: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Die Meta-Analysen des Zielparameters HAMA-Gesamtscore zeigten im Vergleich von Venlafaxin und Placebo einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Venlafaxin (siehe Abbildung 96). In der Literatur fanden sich keine Angaben zu einer Einschätzung der Relevanz von Effekten auf der HAMA, z. B. anhand einer Minimal Important Difference (MID), für den Gruppenunterschied. Daher konnte für die Interpretation der Effekte nur ein statistisches Maß herangezogen werden. Eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen wird nach einer Interpretation des Cohen's d als kleiner Effekt angesehen [62]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag bei den gepoolten Studien mit -0,35 (95 %-KI [-0,48; -0,22]) somit im Bereich eines kleinen Effekts. Hierbei lag das gesamte Konfidenzintervall in diesem Bereich. Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war somit auszugehen.

Der Vergleich von Venlafaxin und SSRI (Abbildung 97) ergab, wie auch die Analysen gegenüber einzelnen aktiven Vergleichssubstanzen Fluoxetin und Sertralin (Abbildung 98 und Abbildung 99), keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen. Die Studie Bielski 2004 war zwar im Pool der SSRI-Studien enthalten, konnte aber in keine Einzelsubstanzanalyse (Komparator Escitalopram) integriert werden. Im Einzelergebnis zeigte sich für diese Studie kein statistisch signifikanter Unterschied.

Der Vergleich von Bupropion und Venlafaxin erbrachte ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis bei numerisch konsistent besseren Werten für Venlafaxin.

Somit ergab sich für die HAMA in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin. In der Rezidivprophylaxe konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar und es ergab sich kein Beleg für einen Nutzen. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse SSRI und den Einzelsubstanzen Escitalopram, Sertralin,

Fluoxetin sowie Amitriptylin und Bupropion zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin.

### **HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)**

Wie Tabelle 64 zu entnehmen ist, wurden in 9 Studien zur Akuttherapie HADS-Daten erhoben. Der Studienpool bestand aus 7 aktivkontrollierten Studien (Komparatoren Imipramin, Fluoxetin, Clomipramin, Maprotilin, Dosulepin) inklusive einer Studie mit älteren Patienten. Hinzu kamen 2 aktiv- und placebokontrollierte Studien mit Fluoxetin und Sertralin als Vergleichssubstanzen. Insgesamt berichteten 6 der 9 Studien Daten. Eine der Studien, welche keine Daten berichtete, hatte die HADS unter anderen als primären Ergebnisparameter definiert.

Für eine detaillierte Beschreibung der HADS siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Es wurde ausschließlich die Angst-Subskala des Fragebogens für die Bewertung der Einzelsymptomatik Angst berücksichtigt. Die Depressions-Subskala der HADS wurde nicht für die Bewertung der antidepressiven Effekte herangezogen. Antidepressive Effekte wurden mithilfe valider, alleinstehender Depressionsskalen untersucht.

### **Ergebnisse der Einzelstudien – HADS – Angst-Subskala**

Tabelle 66 stellt die Daten der Einzelstudien zur HADS dar. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle.

Eine Studie ging in keine Meta-Analyse ein:

Für die Studie von Silverstone 1999 war ein Nutznachweis für die Ansprechrate gegeben, weshalb hier auch die Ergebnisse für die HADS diskutiert werden. Es wurde eine statistisch signifikante Überlegenheit von Venlafaxin gegenüber Placebo für die HADS-Angst-Subskala berichtet, welche jedoch nicht anhand von Werten nachvollzogen werden konnte. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Darüber hinaus macht die Studie für diesen Zielparameter keine Angaben zu Patientenzahlen und ist daher für diesen Parameter als grob mangelhaft einzustufen. Für den Vergleich von Fluoxetin und Venlafaxin lagen keine Daten vor.

Tabelle 66: HADS – Angst-Subskala (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Studien- beginn	Wert bei Studien- ende (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studien- beginn	Behandlungs- unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)	Behandlungs- unterschied p-Wert
<b>Akutstudien</b>						
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>						
Benkert 1996						
Venlafaxin 150 mg	85	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Imipramin 200 mg	82	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Clerc 1994						
Venlafaxin 200 mg	33	12,9 (n. g.)	5,5 (1,0) <sup>b</sup>	n. g.	n. g.	0,001
Fluoxetin 40 mg	34	12,9 (n. g.)	10,1 (0,9) <sup>b</sup>	n. g.	n. g.	
Samuelian 1998						
Venlafaxin 50–150 mg	52	13,6 (n. g.)	9,2 (0,7) <sup>b</sup>	n. g.	n. g.	0,75
Clomipramin 50–150 mg	46	13,6 (n. g.)	8,9 (0,7) <sup>b</sup>	n. g.	n. g.	
Tylee 1997						
Venlafaxin 75 mg	157	n. g.	n. g.	-5,23 <sup>c</sup>	0,91 <sup>d</sup> [-0,12; 1,94]	0,082 <sup>e</sup>
Fluoxetin 20 mg	164	n. g.	n. g.	-6,14 <sup>c</sup>		
0600A-321-GMR-18105						
Venlafaxin 25–150 mg	64	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Maprotilin 25–150 mg	62	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
0600A-326-GMR-2004						
Venlafaxin bis 225 mg	59 <sup>f</sup>	13,2 (n. g.)	8,4 (0,7) <sup>b</sup>	n. g.	n. g.	0,39
Clomipramin bis 225 mg	60 <sup>f</sup>	13,2 (n. g.)	7,6 (0,6) <sup>b</sup>	n. g.	n. g.	
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>						
Silverstone 1999						
Venlafaxin 75–225 mg	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	< 0,05 <sup>g</sup>
Fluoxetin 20–60 mg	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	< 0,05 <sup>g</sup>
Placebo	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	
0600C1-402-US-CA-CSR-48579						
Venlafaxin ER 75–300 mg	287	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Sertralin max 50–200 mg	288	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Placebo	98	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
<b>Studien mit älteren Patienten</b>						
Mahapatra 1997						
Venlafaxin 50–150 mg	42 <sup>f</sup>	12,8 (n. g.)	6,8 (0,7) <sup>b</sup>	n. g.	n. g.	0,46
Dosulepin 50–150 mg	47 <sup>f</sup>	12,8 (n. g.)	7,6 (0,6) <sup>b</sup>	n. g.	n. g.	

(Fortsetzung)

Tabelle 66 (Fortsetzung): HADS – Angst-Subskala (Venlafaxin)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.*

a: Zahl der Patienten in Auswertung  
b: Adjustierte Endscores (Standardfehler)  
c: Adjustierte mittlere Änderung  
d: Differenz der adjustierten mittleren Änderungen  
e: p-Wert für die Differenz der adjustierten mittleren Änderungen  
f: ITT-Population; Zahl der HADS-ausgewerteten Patienten nicht angegeben  
g: Versus Placebo (Verbesserung der aktiven Substanzen gegenüber Placebo)  
ER: extended release, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, n. g.: nicht genannt / berichtet, SD: Standardabweichung

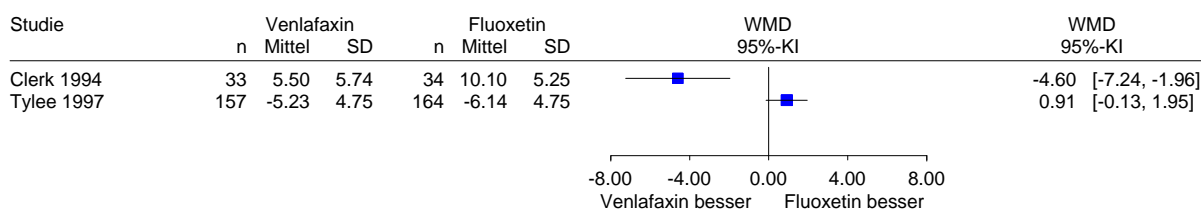
### Ergebnisse der Meta-Analysen – HADS – Angst-Subskala

Abbildung 101 bis Abbildung 103 zeigen die Meta-Analysen zur Zielgröße HADS-Angst-Subskala. Folgende Meta-Analysen wurden durchgeführt:

- eine Analyse vs. Fluoxetin
- eine Analyse vs. TZA
- eine Analyse vs. Clomipramin

Somit waren alle Einzelstudienresultate (bis auf die Studie von Silverstone 1999) in Meta-Analysen enthalten.

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt (HADS)  
Venlafaxin vs. Fluoxetin

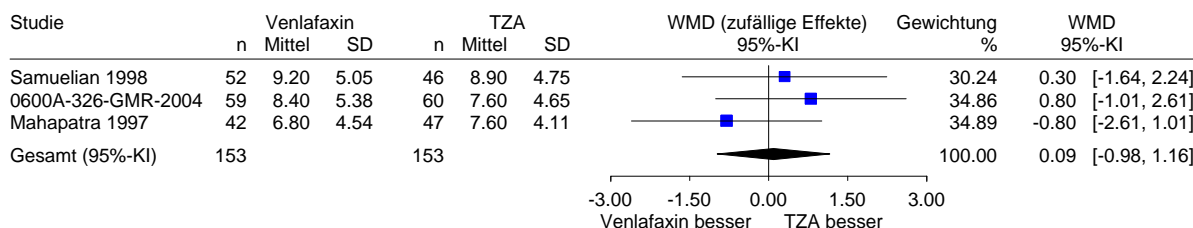


Heterogenität:  $Q=14.52$ ,  $df=1$  ( $p=0.000$ ),  $I^2=93.1\%$

Abbildung 101: Meta-Analyse HADS – Angst-Subskala, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Gesamt-Score, Endpunkt (HADS)  
Venlafaxin vs. TZA

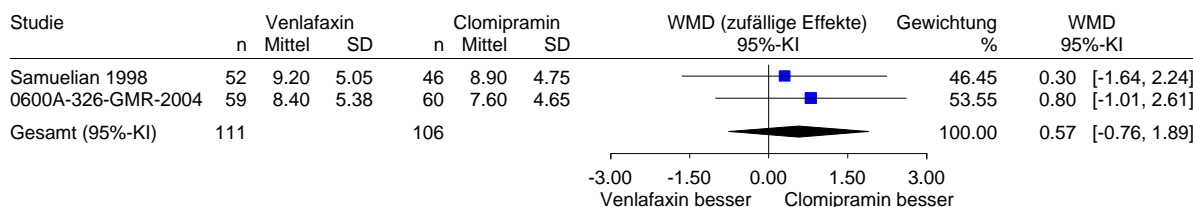


Heterogenität:  $Q=1.57$ ,  $df=2$  ( $p=0.456$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.17 ( $p=0.868$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 102: Meta-Analyse HADS – Angst-Subskala, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, TZA: tri- und tetrazyklische Antidepressiva, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Gesamt-Score, Endpunkt (HADS)  
Venlafaxin vs. Clomipramin



Heterogenität:  $Q=0.14$ ,  $df=1$  ( $p=0.712$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.84 ( $p=0.400$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 103: Meta-Analyse HADS – Angst-Subskala, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Für die Meta-Analyse des Zielparameters HADS-Angst-Subskala ergab sich im Vergleich von Venlafaxin und Fluoxetin ein sehr heterogenes Resultat, weshalb auf die Darstellung eines Gesamtschätzers verzichtet wurde (Abbildung 101). Die Ergebnisse der beiden Studien im Pool waren hierbei gegenläufig, wobei eine Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin berichtete. Der Effekt blieb damit unklar.

Der Vergleich von Venlafaxin und TZA zeigte, wie auch die Analyse gegenüber der einzelnen aktiven Vergleichssubstanz Clomipramin (Abbildung 102 und Abbildung 103), keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen. Die Studie Mahapatra 1997 war zwar im Pool der TZA-Studien enthalten, konnte aber in keine Einzelsubstanzanalyse (Komparator Dosulepin) integriert werden. Im Einzelergebnis zeigte sich für diese Studie mit älteren Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied.

Zusammenfassend blieb der Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo für die HADS-Angst-Subskala in der Akuttherapie der Depression unklar, insofern ergab sich kein Beleg für einen Nutzen. Der Vergleich gegenüber Fluoxetin erbrachte keinen Beleg für einen Zusatznutzen. Ebenso zeigte sich kein Zusatznutzen gegenüber der Wirkstoffklasse TZA und den Einzelsubstanzen Clomipramin und Dosulepin (ältere Patienten).

### BSA (Brief Scale for Anxiety)

Tabelle 64 zeigt, dass eine Studie in der Nutzenbewertung für Venlafaxin Daten zur BSA erhoben und berichtet hat. Bei Lecrubrier 1997 handelt es sich um eine aktiv- und placebokontrollierte Studie mit Imipramin als Komparator.

Da für diese Studie ein Nutznachweis für den Parameter Ansprechen gegeben war, konnten die Daten zur BSA einer Interpretation zugeführt werden.

Für eine detaillierte Beschreibung der BSA siehe Anhang E.

Tabelle 67: BSA (Venlafaxin)

Kontrolle	N <sup>a</sup>	Studienbeginn (SD)	Wert bei Studienende (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn	Behandlungs- unterschied p-Wert
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>					
<i>Lecrubrier 1997</i>					
Venlafaxin 75–150mg	77	<i>21,1 (7,1)</i>	k. A.	k. A.	n. s.
Imipramin 75–150mg	75	<i>20,7 (6,3)</i>	k. A.	k. A.	n. s.
Placebo	76	<i>18,7 (6,5)</i>	k. A.	k. A.	
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>					
a: Zahl der Patienten in Auswertung					
BSA: Brief Scale for Anxiety, k. A.: keine Angaben, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung					

Lecrubrier 1997 berichtete einen nicht statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Venlafaxin, Imipramin und Placebo) für den Gesamtscore. Genaue Daten sind jedoch nicht angegeben. Somit ergab sich für die BSA in der Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Nutzen oder Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo bzw. Imipramin.



## Covi-Skala

Die Covi-Skala wurde in 3 Studien verwendet (Tabelle 64). Daten wurden hierbei nur für die beiden aktiv- und placebokontrollierten Studien mit Fluoxetin und Paroxetin berichtet.

Für eine detaillierte Beschreibung der Covi-Skala siehe Anhang E.

Nur für eine der beiden Studien, welche Ergebnisse berichteten, war ein Nutznachweis für die Ansprechrate gegeben, weshalb hier auch nur diese Ergebnisse von Silverstone 1999 diskutiert werden.

Tabelle 68: Covi-Skala (Venlafaxin)

Kontrolle	N <sup>a</sup>		Wert bei Studienende (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn	Behandlungsunterschied p-Wert
Studie		Studienbeginn			
<b>lediglich placebokontrolliert</b>					
Rudolph 1998					
Venlafaxin 75 mg	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Venlafaxin 225 mg	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Venlafaxin 375 mg	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>					
Silverstone 1999					
Venlafaxin 75–225 mg	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0.05 <sup>b</sup>
Fluoxetin 20–60 mg	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0.05 <sup>b</sup>
Placebo	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
<i>0600B-367-EU-GMR-25782</i>					
<i>Venlafaxin 75 mg</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>n. s.<sup>c</sup></i>
<i>Venlafaxin 150 mg</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>n. s.</i>
<i>Paroxetin 20 mg</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>n. s.</i>
<i>Placebo</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>					
<i>a: Zahl der Patienten in Auswertung</i>					
<i>b: Versus Placebo (Verbesserung der aktiven Substanzen gegenüber Placebo)</i>					
<i>c: Statistisch signifikante Unterschiede nur für Woche 1 für Venlafaxin 75 mg vs. Venlafaxin 150 mg und Paroxetin.</i>					
<i>k. A.: keine Angaben, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung</i>					

Silverstone 1999 berichtete eine statistisch signifikante Überlegenheit von Venlafaxin gegenüber Placebo, welche nicht anhand von Werten nachvollzogen werden konnte. Für den Vergleich von Fluoxetin und Venlafaxin lagen keine Daten vor. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts gegenüber Placebo nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Die Studie machte darüber hinaus für diesen Zielparameter keine Angaben zu Patientenzahlen und ist daher für diesen Parameter als grob mangelhaft einzustufen.

Hiermit blieb der Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo für die Covi-Skala in der ambulanten Akuttherapie der Depression unklar und wurde nicht belegt.

### **Gesamtergebnis für Angst**

Daten zum Einfluss auf eine Angstsymptomatik (gemessen anhand von HAMA, HADS, BSA und Covi) wurden in 18 Studien berichtet. Hierbei lag jedoch für eine Studie, welche separat zu betrachten war, kein Nutzen gegenüber Placebo für die Ansprechrate vor, weshalb nur die Studiendaten von 17 Studien in die Bewertung eingingen.

Die Meta-Analyse der HAMA ergab in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin. Eine Relevanz des Effekts war hierbei gegeben, sodass ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin vorlag. In der Therapie zur Rezidivprophylaxe ergab sich im Vergleich von Venlafaxin und Placebo ein Effekt, dessen Relevanz nicht mit Sicherheit einzuschätzen war. Der Nutzen von Venlafaxin blieb unklar und damit ergab sich kein Beleg für einen Nutzen. Der Vergleich mit der Wirkstoffklasse SSRI und den Einzelsubstanzen Escitalopram, Sertralin, Fluoxetin, Amitriptylin und Bupropion zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied und somit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin.

Für die HADS-Angst-Subskala konnte für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo in einer Studie die Relevanz des Effekts aufgrund fehlender Werte nicht eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar und es lag kein Beleg für einen Nutzen vor. Für die Meta-Analyse im Vergleich von Venlafaxin und Fluoxetin ergab sich ein durch gegenläufige Effekte sehr heterogenes Resultat. Ein Beleg für einen Zusatznutzen war nicht gegeben. Der Vergleich von Venlafaxin und TZA zeigte, wie auch die Analyse gegenüber den einzelnen aktiven Vergleichssubstanzen Clomipramin und Dosulepin (ältere Patienten), keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen und damit keinen Zusatznutzen von Venlafaxin.

Die Daten einer Studie zur BSA erbrachten einen nicht statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Venlafaxin, Imipramin und Placebo) für den Gesamtscore. Somit ergab sich für die BSA in der Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Nutzen oder Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo bzw. Imipramin.

Für die Covi-Skala wurde für eine Studie eine statistisch signifikante Überlegenheit von Venlafaxin gegenüber Placebo berichtet, welche nicht anhand von Werten nachvollzogen werden konnte. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte deshalb nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar und war nicht belegt.

Zusammenfassend zeigte sich für die Zielgröße Angstsymptomatik in der Akuttherapie der Depression im Vergleich von Placebo und Venlafaxin ein heterogenes Bild bezogen auf die verschiedenen Messinstrumente. Es ist jedoch zu beachten, dass bei 3 der 4 Skalen jeweils nur

für eine Studie Daten zum Placebovergleich vorlagen und damit die Schlussfolgerung für diese Skala jeweils durch eine Studie bestimmt wurde. Zusätzlich war in 2 Fällen ein statistisch signifikantes Ergebnis berichtet, dessen Relevanz wegen fehlender Daten fraglich blieb. Die stärkste Evidenz für den Vergleich des Einflusses auf eine Angstsymptomatik gegenüber Placebo lieferte die Meta-Analyse der HAMA. Insgesamt ist somit für die Akuttherapie von einem Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo auszugehen. In der Therapie zur Rezidivprophylaxe blieb der Nutzen von Venlafaxin hingegen unklar und es zeigte sich kein Beleg für einen Nutzen.

Ein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin in der Akuttherapie wurde nicht beobachtet. Hierbei lagen Vergleiche gegenüber den Wirkstoffklassen SSRI und TZA sowie gegenüber den Einzelsubstanzen Escitalopram, Sertralin, Fluoxetin, Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin, Dosulepin (ältere Patienten) und Bupropion vor.

### 5.3.2.3.2 Schmerz

#### Schmerz-VAS (Visuelle Analogskala für Schmerz)

Tabelle 64 zeigt 2 Studien, die Daten zur Schmerz-VAS erhoben haben. Hierbei wurden aber nur für die aktivkontrollierte Studie gegenüber Sertralin, Sir 2005, Daten berichtet.

Für eine detaillierte Beschreibung der VAS siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 69: VAS-Item „Overall Assessment of Pain“ (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Studien- ende (SD) <sup>b</sup>	mittlere Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup>	Behandlungs- unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)	Behandlungs- unterschied p-Wert
<b>Akutstudien</b>						
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>						
Sir 2005 <sup>c</sup>						
Venlafaxin XR 75–225mg	15	29,4 <sup>d</sup> (23,8)	11,3 (3,5) <sup>d</sup>	-23,6 (4,66)	k. A.	0,67
Sertralin 50–150mg	13	39,0 <sup>d</sup> (29,4)	14,6 (3,6) <sup>d</sup>	-20,7 (6,18)		
<i>600A-654-AU</i>						
<i>Venlafaxin 75–150mg</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Fluoxetin 20–40mg</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>						
a: Zahl der Patienten in Auswertung						
b: Wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung						
c: Dieser Ergebnisparameter wurde erst später nach Beginn der Studie eingeführt, daher die kleinen Patientenzahlen.						
d: Die adjustierten Werte (LS means / SE) zum Studienende stammen aus dem Studienregisterbericht, die Zahl der ausgewerteten Patienten ist da undeutlich (es werden nur die ITT-Gesamtzahlen in der Tabellenüberschrift angegeben: 84 / 79).						
ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, LS: least square, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, VAS: Visuelle Analogskala, XR: extended release						

Sir 2005 berichtete für das VAS-Item „Overall Assessment of Pain“ einen nicht statistisch signifikanten Unterschied für den Vergleich von Venlafaxin und Sertralin.

#### Gesamtergebnis für Schmerz

Daten zum Einfluss auf eine Schmerzsymptomatik (gemessen anhand der VAS) wurden in einer Studie erhoben und berichtet. In dieser Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und Sertralin. Ein Zusatznutzen von Venlafaxin im Vergleich zu Sertralin in der Akuttherapie der Depression ist damit für die Zielgröße Schmerz nicht belegt.

### 5.3.2.3.3 Kognition

#### d2-Test (d2 Aufmerksamkeit / Konzentration)

Aus Tabelle 64 geht hervor, dass eine Studie Daten zum d2-Test erhoben und berichtet hat. Es handelte sich um eine aktivkontrollierte Studie mit Amitriptylin als Komparator.

Für eine detaillierte Beschreibung des d2-Tests siehe Anhang E.

Tabelle 70: d2-Test (Venlafaxin)

Kontrolle	N <sup>a</sup>	Wert zum Studienbeginn (SD)	Wert bei Studienende (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>					
Sauer 2003					
Venlafaxin ER 75–150 mg	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.; n. s. <sup>b</sup>
Amitriptylin ER 75–150 mg	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
a: Zahl der Patienten in Auswertung b: Es wurden keine direkten Daten für einen der „overall performance measures“ der Skala berichtet. Die Darstellung „n. s.“ erfolgte im Rückschluss, da als einziges statistisch signifikantes Resultat lediglich ein Ergebnis zugunsten von Venlafaxin für den Wert der Schwankungsbreite (range of variation) berichtet wurde. ER: extended release, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung					

Sauer 2003 berichtete ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis für den Vergleich von Venlafaxin und Amitriptylin im d2-Test. Somit ergab sich für die Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Amitriptylin für diesen Zielparame-ter.

#### MMSE (Mini Mental State Examination)

Der Einfluss der Behandlung auf eine kognitive Begleitsymptomatik wurde mittels MMSE in 2 Studien untersucht und berichtet (siehe Tabelle 64). Die beiden aktivkontrollierten Studien beinhalteten die Komparatoren Citalopram und Nortriptylin. Beide Studien wurden mit älteren Patienten durchgeführt, Allard 2004 war hierbei als Studie zur „Langzeit“-Akuttherapie einzustufen.

Für eine detaillierte Beschreibung der MMSE siehe Anhang E. Eine Zunahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

In 2 weiteren Studien (Schatzberg 2006, GMA-016-CSR) wurde die Verwendung von Skalen zur Kognition (MMSE) zwar benannt, es bestanden jedoch Inkonsistenzen in der Beschreibung der in diesen Studien eingesetzten Skalen zur Untersuchung von

gesundheitsbezogener Lebensqualität (siehe auch Abschnitt 5.3.2.7). Daher werden diese Studien hier nicht berücksichtigt.

Tabelle 71: MMSE (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert bei Studienende (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studien- beginn	Behandlungs- unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert
<b>ältere Patienten</b>					
Allard 2004					
Venlafaxin 75–150 mg	73	28,8 (1,4) <sup>b</sup>	28,7 (3,5)	k. A.	-0,1 (-1,0; 0,7) <sup>c</sup> ; 0,7555
Citalopram 20–30 mg	75	28,3 (1,6) <sup>b</sup>	28,8 (1,5)	k. A.	
Kok 2007					
Venlafaxin ER 75–375 mg	40	26,3 (3,3)	26,7 (3,7) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.; 0,242
Nortriptylin 75–200 mg	41	25,5 (3,3)		k. A.	
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i> a: Zahl der Patienten in Auswertung b: Werte bei der Screening-Visite c: Adjustierte Mittelwertdifferenz d: Mittelwert am Studienende für die gesamte Studienpopulation (Verbesserung vom Mittelwert am Studienanfang: 26,0 (3,1)). ER: extended release, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MMSE: Mini Mental State Examination, SD: Standardabweichung					

Für beide Studien ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsalternativen Venlafaxin und Citalopram bzw. Nortriptylin. Ein Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Citalopram bzw. Nortriptylin bei der Akuttherapie älterer Patienten wurde damit nicht belegt. Das Ergebnis gegenüber Nortriptylin umfasste hierbei die „Kurzzeit“-Akuttherapie, während der Vergleich zu Citalopram die „Langzeit“-Akuttherapie betraf.

### CFQ (Cognitive Failures Questionnaire)

Der CFQ wurde in einer Studie angewendet, für die auch Daten vorlagen (siehe Tabelle 64). Die aktivkontrollierte Studie von Trick 2004 untersuchte die „Langzeit“-Akuttherapie über 26 Wochen mit älteren Patienten. Als Komparator wurde Dosulepin verwendet.

Für eine detaillierte Beschreibung des CFQ siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 72: CFQ (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SE)	Wert bei Studienende (SE)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn	Behandlungs- unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %- KI); p-Wert
<b>ältere Patienten</b>					
Trick 2004					
Venlafaxin IR 75 mg	39	38,49 (2,58)	29,64 (2,31) <sup>b</sup>	-13,2	k. A.; n. s.
Dosulepin 75 mg	42	38,86 (2,25)	31,86 (2,88) <sup>b</sup>	-8,7	
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>					
a: Zahl der Patienten in Auswertung					
b: Werte am Studienende für die Observed Cases.					
CFQ: Cognitive Failures Questionnaire, IR: immediate release, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler					

Trick 2004 berichtete einen nicht statistisch signifikanten Unterschied für den Vergleich von Venlafaxin und Dosulepin im CFQ. Somit ergab sich für die „Langzeit“-Akuttherapie mit älteren Patienten kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Dosulepin für diesen Zielparame-ter.

### Gesamtergebnis für Kognition

Daten zum Einfluss auf die Kognition (gemessen anhand von d2-Test, MMSE und CFQ) wurden in 4 Studien berichtet.

Im d2-Test wurde für eine Studie ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis für den Vergleich von Venlafaxin und Amitriptylin berichtet.

Für die MMSE ergaben die Resultate von 2 Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsalternativen Venlafaxin und Citalopram bzw. Nortriptylin. Das Ergebnis gegenüber Nortriptylin umfasste hierbei die „Kurzzeit“-Akuttherapie, während der Vergleich zu Citalopram die „Langzeit“-Akuttherapie, beide mit älteren Patienten, betraf.

Im CFQ wurde für eine Studie der „Langzeit“-Akuttherapie mit älteren Patienten ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis für den Vergleich von Venlafaxin und Dosulepin berichtet.

Zusammenfassend zeigte sich für die Zielgröße Kognition in der Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Amitriptylin und Nortriptylin (ältere Patienten). Dieses Ergebnis der „Kurzzeit“-Akuttherapie zeigte sich auch in der „Langzeit“-Akuttherapie mit älteren Patienten gegenüber Citalopram und Dosulepin.

### 5.3.2.3.4 Schlaf

#### Clinical Interview-Sleep Section

Der Einfluss auf Schlaf, gemessen anhand des Clinical Interview-Sleep Section, wurde in einer Studie untersucht und berichtet (siehe Tabelle 64). Es handelte sich um eine aktivkontrollierte Studie mit Fluoxetin als Komparator.

Für eine detaillierte Beschreibung des Clinical Interview-Sleep Section siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 73: Clinical Interview-Sleep Section (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert bei Studienende (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studien- beginn	Behandlungs- unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p- Wert
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>					
Tylee 1997 ITT Analyse					
Venlafaxin 75 mg	162	k. A.	k. A.	-3,42 <sup>b</sup>	-0,01 (0,61; 0,58) <sup>b</sup> ; 0,963
Fluoxetin 20 mg	164	k. A.	k. A.	-3,40 <sup>b</sup>	
a: Zahl der Patienten in Auswertung b: Adjustierte Werte aus ANCOVA ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung					

In der Studie Tylee 1997 war der Unterschied für den Vergleich zwischen den Behandlungsalternativen Venlafaxin und Fluoxetin nicht statistisch signifikant.

#### Gesamtergebnis für Schlaf

Daten zum Einfluss auf den Schlaf (gemessen anhand des Clinical Interview-Sleep Section) wurden in einer Studie erhoben und berichtet. Die Daten zum Vergleich von Venlafaxin und Fluoxetin zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied und somit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin in der Akuttherapie der Depression.



### 5.3.2.3.5 Energie

#### MEI (Motivation and Energy Inventory)

Der Einfluss auf Motivation und Energie, gemessen anhand des MEI, wurde in 2 Studien untersucht und berichtet (siehe Tabelle 64). Beide Studien waren aktiv- und placebokontrolliert mit Bupropion als aktiver Vergleichssubstanz.

Für eine detaillierte Beschreibung der MEI siehe Anhang E. Eine Zunahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

#### Ergebnisse der Einzelstudien –MEI-Gesamtscore

Tabelle 74 liefert einen Überblick über die Daten der Einzelstudien zum MEI.

Alle Studien gingen mit ihren Ergebnissen komplett in die Meta-Analysen ein.

Tabelle 74: MEI (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studien- beginn (SD)	Wert bei Studienende (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studien- beginn (SE)	Behandlungs- unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>					
<i>AK130939</i>					
<i>Venlafaxin XR 75–150 mg</i>	<i>169</i>	<i>26,4 (12,54)</i>	<i>53 (24,26)</i>	<i>23,8 (1,59)<sup>b</sup></i>	<i>5,5 (1,2; 9,7); 0,012<sup>c</sup></i>
<i>Bupropion XL 150–300 mg</i>	<i>187</i>	<i>27,2 (13,49)</i>	<i>49,3 (22,12)</i>	<i>20,8 (1,53)<sup>b</sup></i>	<i>2,5 (-1,7; 6,6); 0,245<sup>c</sup></i>
<i>Placebo</i>	<i>167</i>	<i>25,3 (12,80)</i>	<i>46,1 (22,39)</i>	<i>18,3 (1,61)<sup>b</sup></i>	
<i>WXL101497</i>					
<i>Venlafaxin XR 75–150 mg</i>	<i>178</i>	<i>27,1 (13,65)</i>	<i>54,9 (20,82)</i>	<i>25,9 (1,43)<sup>b</sup></i>	<i>8,5 (4,8 12,2); &lt; 0,001<sup>c</sup></i>
<i>Bupropion XL 150–300 mg</i>	<i>174</i>	<i>26,8 (12,95)</i>	<i>53,0 (20,6)</i>	<i>24,6 (1,44)<sup>b</sup></i>	<i>7,2 (3,5; 11,0); &lt; 0,001<sup>c</sup></i>
<i>Placebo</i>	<i>192</i>	<i>26,4 (12,79)</i>	<i>45,6 (20,14)</i>	<i>17,4 (1,38)<sup>b</sup></i>	
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>					
<i>a: Zahl der Patienten in Auswertung</i>					
<i>b: Adjustierte Werte (LS means)</i>					
<i>c: Unterschied zu Placebo.</i>					
<i>KI: Konfidenzintervall, LS: least square, MEI: Motivation and Energy Inventory, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, XL / XR: extended release</i>					

#### Ergebnisse der Meta-Analysen – MEI-Gesamtscore

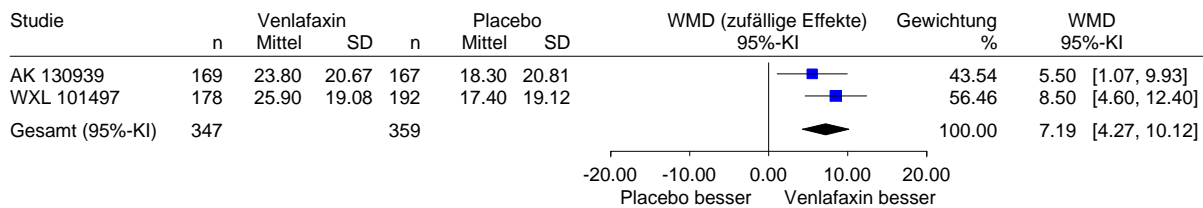
Eine Meta-Analyse der Zielgröße Ansprechen im Vergleich von Venlafaxin und Placebo, im Subpool der Studien mit Daten zum MEI, erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin, der antidepressive Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo im Subpool der Studien mit diesen Daten war also gegeben. Es konnte eine weitere Analyse der Daten zum MEI erfolgen.

Abbildung 104 und Abbildung 105 zeigen die Meta-Analysen zum MEI-Gesamtscore. Basierend auf dem vorhandenen Studienpool waren folgende Meta-Analysen durchführbar:

- eine Analyse vs. Placebo
- eine Analyse vs. Bupropion (der einzige Komparator im Subpool der MEI-Studien)

Somit waren, wie bereits oben beschrieben, alle Einzelstudienergebnisse in Meta-Analysen enthalten.

Motivation and Energy Inventory (MEI)  
Venlafaxin vs. Placebo

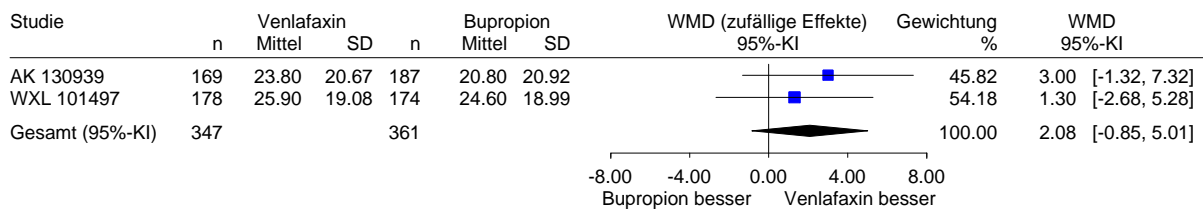


Heterogenität:  $Q=0.99$ ,  $df=1$  ( $p=0.319$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=4.82 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 104: Meta-Analyse MEI-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, MEI: Motivation and Energy Inventory, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Motivation and Energy Inventory (MEI)  
Venlafaxin vs. Bupropion



Heterogenität:  $Q=0.32$ ,  $df=1$  ( $p=0.571$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.39 ( $p=0.164$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 105: Meta-Analyse MEI-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, MEI: Motivation and Energy Inventory, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Die Meta-Analyse des MEI-Gesamtscore zeigte im Vergleich von Venlafaxin und Placebo einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Venlafaxin (siehe Abbildung 104). Auch für das MEI fanden sich in der Literatur keine Angaben zu einer Einschätzung der Relevanz eines Gruppenunterschieds (z. B. eine Minimal Important Difference (MID)). Es wurde deshalb ein statistisches Maß zur Interpretation herangezogen. Die Effektgröße

gemessen in Standardabweichungen lag bei den gepoolten Studien mit 0,36 (95 %-KI [0,18; 0,53]) bezogen auf den Gesamtschätzer im Bereich eines kleinen Effekts, der nach einer Interpretation des Cohen's d bei einer Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen liegt [62]. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls des Effekts reichte in den Bereich unterhalb eines kleinen Effekts. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Der Vergleich von Venlafaxin und Bupropion (Abbildung 105) erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied bei numerisch konsistent besseren Werten für Venlafaxin.

### **Gesamtergebnis für Energie**

Daten zum Einfluss auf Energie und Motivation (gemessen anhand des MEI) wurden in 2 Studien erhoben und berichtet.

Die Meta-Analyse des MEI ergab im Vergleich von Venlafaxin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Vergleich von Venlafaxin und Bupropion erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied und damit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Bupropion.

Zusammenfassend blieb der Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo für die Analyse der Daten zum Einfluss auf Energie und Motivation in der Akuttherapie der Depression unklar. Es ergab sich daher kein Beleg für einen Nutzen. Ein Zusatznutzen in der Akuttherapie gegenüber Bupropion konnte nicht belegt werden.

#### **5.3.2.4 Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik**

##### **Rückfall / Rezidiv**

Für diese Nutzenbewertung konnten 3 Studien identifiziert werden, in denen über mindestens 6 Monate doppelblind und nach Randomisierung Rückfall- bzw. Rezidivraten evaluiert wurden [90] [91-93]. Alle 3 Studien sind „randomized withdrawal studies“.

Die Studie Simon 2004 war hierbei die einzige Studie zur Beurteilung der Rückfallprävention. Nach einer 8 Wochen dauernden zunächst doppelblinden, dann offenen Behandlung mit Venlafaxin folgte eine 6-monatige Erhaltungsphase der Venlafaxin-Therapie im Vergleich zum Absetzen von Venlafaxin und Placebobehandlung bei Respondern aus der Akutphase. Ein Rückfall wurde in dieser Studie mittels der DSM-IV-Kriterien für die Major Depression und anhand des CGI-S-Scores definiert (siehe Tabelle 55).

Die 2 weiteren Langzeitstudien untersuchten die Rezidivprophylaxe in der Genesungsphase der antidepressiven Therapie:

Die Publikationen von Keller 2007b und Kocsis 2007 bezogen sich hierbei auf 2 aufeinanderfolgende Genesungsphasen der gleichen Studie. In dieser Studie wurden Patienten zunächst in eine 10-wöchige Akutphase randomisiert (Fluoxetin vs. Venlafaxin, Publikation Keller 2007a unter den Akutstudien berücksichtigt). Hiernach erfolgte eine 6-monatige Erhaltungsphase der Responder ohne Rerandomisierung, weshalb diese Studienphase hier keine Berücksichtigung findet. Es folgten hintereinander 2 einjährige Genesungsphasen (A und B; Kocsis 2007 und Keller 2007b), für die jeweils eine Randomisierung der Venlafaxin-Responder zu Venlafaxin oder Placebo durchgeführt wurde. Diese Studienphasen zur Rezidivprophylaxe werden hier betrachtet. Ein Rezidiv wurde hierbei zum einen anhand der DSM-IV-Kriterien für die Major Depression und anhand des HAMD-Scores definiert, eine zweite Definition beinhaltete anstatt der DSM-IV-Kriterien die Einschätzung eines Expertenkomitees (siehe Tabelle 55).

Bei Montgomery 2004a wurden die Patienten zunächst in eine 6-monatige Akut- und Erhaltungsphase eingeschlossen (Venlafaxin, open-label, einarmig). Hiernach erfolgte eine Randomisierung der Responder in eine einjährige Genesungsphase (Venlafaxin vs. Placebo). Ein Rezidiv wurde definiert als CGI-S-Score  $\geq 4$  (siehe Tabelle 55). Für diese Studie war die genaue Zahl der nach der 6 Monate dauernden Akutbehandlung in die Langzeitphase randomisierten Patienten unklar. Mindestens eine Messung nach Studienbeginn lag für 235 der randomisierten Patienten vor (112 in der Venlafaxin- und 123 in der Placebogruppe), 225 Patienten (109 in der Venlafaxin-Gruppe, 116 in der Placebogruppe) wurden in die Survival-Analyse eingeschlossen. Für die kumulative Rezidivrate nach 12 Monaten fehlen die Zahlen der zensierten Patienten, die nicht in die Schätzung eingingen, und damit die Zahlen der Patienten unter Risiko für jede Zeitperiode. Diese Unklarheiten führten zu einer Abwertung der Studien- und Publikationsqualität (siehe 5.3.1.2).

Tabelle 75: Rückfall- bzw. Rezidivraten (Venlafaxin)

<b>Kontrolle</b> Studie	<b>N<sup>a,b</sup></b>	<b>Zeitraum</b>	<b>Rückfall- rate<sup>c</sup></b>	<b>Geschätzte Rückfallwahr- scheinlichkeit<sup>d</sup></b>	<b>Behandlungs- unterschied p-Wert<sup>e</sup></b>
<b>Rückfallprävention (Langzeittherapie)</b>					
Simon 2004					
Venlafaxin XR 75–225 mg	154	6 Monate	41 (27) <sup>f</sup>	28 <sup>g</sup>	< 0,001
Placebo	138	6 Monate	64 (46) <sup>f</sup>	52 <sup>g</sup>	
<b>Kontrolle</b> Studie	<b>N<sup>a,b</sup></b>	<b>Zeitraum</b>	<b>Rezidiv- rate<sup>c</sup></b>	<b>Geschätzte Rezidivwahr- scheinlichkeit<sup>d</sup></b>	<b>Behandlungs- unterschied p-Wert<sup>e</sup></b>
<b>Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)</b>					
Keller 2007b Genesungsphase B Definition 1					
Venlafaxin ER 75–300mg	43	12 Monate	n. g.	8,0	< 0,001
Placebo	40	12 Monate	n. g.	44,8	
Definition 2					
Venlafaxin ER 75–300mg	43	12 Monate	n. g.	16,5	< 0,001
Placebo	40	12 Monate	n. g.	48,4	
Kocsis 2007 Genesungsphase A Definition 1					
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	12 Monate	n. g.	23,1	0,005
Placebo	129	12 Monate	n. g.	42,0	
Definition 2					
Venlafaxin ER 75–300mg	129	12 Monate	n. g.	26,5	< 0,001
Placebo	129	12 Monate	n. g.	53,7	
Montgomery 2004a					
Venlafaxin IR 100–200mg	109	12 Monate	22 <sup>h</sup> (20) <sup>f</sup>	22	< 0,001
Placebo	116	12 Monate	52 <sup>h</sup> (45) <sup>f</sup>	55	
<p>a: Wenn nicht anders angegeben: Daten zu Rückfall / Rezidivdefinitionen aus Tabelle 55</p> <p>b: Zahl der Patienten in Auswertung</p> <p>c: Anzahl der Patienten mit Rückfall bzw. Rezidiv (%)</p> <p>d: Kaplan-Meier-Schätzer in %</p> <p>e: log-rank-Test</p> <p>f: Prozentzahlen berechnet</p> <p>g: Rückfall-Gesamtrate die allen 3 Kriterien entspricht.</p> <p>h: Rezidiv-Gesamtrate zusammengerechnet. (Es wurde angenommen, dass die Bezeichnung „SR“ die Zahl der Patienten mit Rezidiv darstellt, analog der in der Studie Simon 2004 enthaltenen Tabelle, in der „SR“ der Zahl der Patienten mit Rückfall entspricht.)</p> <p>IR: immediate release, n. g.: nicht genannt / berichtet, XR / ER: extended release</p>					

### **Ergebnisse der Einzelstudien – Rückfall / Rezidiv**

Tabelle 75 sind die Daten der Einzelstudien bezüglich der Rückfall- und Rezidivraten zu entnehmen.

Zwei Studienarme konnten für die Meta-Analyse nicht berücksichtigt werden:

Die Langzeitstudie zur Rückfallprävention Simon 2004 konnte keiner Meta-Analyse zugeordnet werden, da nur eine solche Studie im Nutzenbewertungspool vorkam. In dieser Studie zum Vergleich von Venlafaxin und Placebo ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied für Rückfallwahrscheinlichkeiten zugunsten von Venlafaxin.

Bei den Studien zur Rezidivprophylaxe lagen 3 Studienarme zu 2 Studien vor. Somit beinhalteten die Studienarme bei Kocsis 2007 und Keller 2007b die gleiche Patientenpopulation (bei Keller lediglich weniger Patienten aufgrund der späteren Studienphase). Um diese Patienten bei den Ergebnissen jeweils nur einmal zu berücksichtigen, wurde Kocsis 2007 mit Montgomery 2004a gepoolt, da sich die Studienphasen am meisten ähnelten. Die Daten von Keller 2007b wurden nicht berücksichtigt.

### **Ergebnisse der Meta-Analysen – Rückfall / Rezidiv**

Abbildung 106 und Abbildung 107 zeigen die Meta-Analysen zur Rezidivrate.

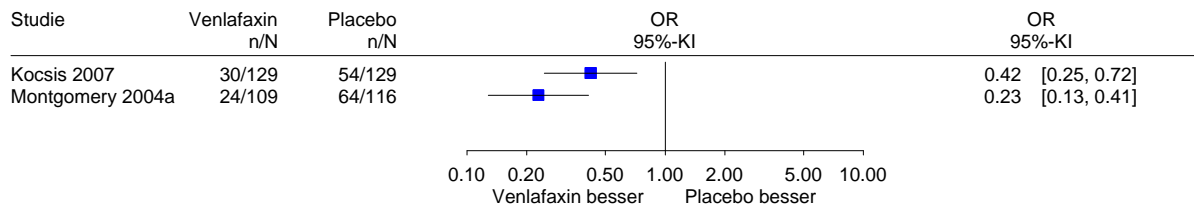
Anhand des relevanten Studienpools wurden folgende Meta-Analysen durchgeführt:

- 2 Analysen vs. Placebo (Rezidivraten, Definition 1 und Definition 2 der Studie Kocsis 2007)

Beide Meta-Analysen enthalten hierbei den gleichen Studien- und Patientenpool. Verändert wurde nur die Basis der Ergebnisse für Kocsis 2007 (einmal anhand der primären Rezidivdefinition unter Berücksichtigung von DSM-IV-Kriterien, einmal anhand der sekundären Rezidivdefinition unter Berücksichtigung eines Expertenkomitees).

Rezidivrate

Venlafaxin vs. Placebo (Langzeittherapie, Definition 1)



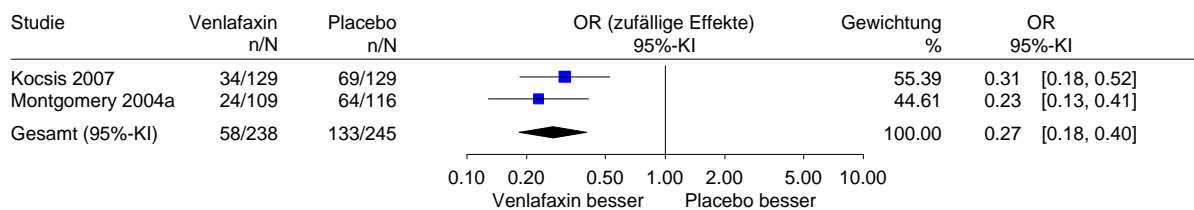
Heterogenität:  $Q=2.25$ ,  $df=1$  ( $p=0.134$ ),  $I^2=55.6\%$

Abbildung 106: Meta-Analyse Rezidivrate, Venlafaxin vs. Placebo, Langzeitstudien, Definition 1

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Rezidiv, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Rezidivrate

Venlafaxin vs. Placebo (Langzeittherapie, Definition 2)



Heterogenität:  $Q=0.58$ ,  $df=1$  ( $p=0.445$ ),  $I^2=0\%$

Gesamteffekt: Z Score=-6.57 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 107: Meta-Analyse Rezidivrate, Venlafaxin vs. Placebo, Langzeitstudien, Definition 2

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Rezidiv, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Bezogen auf die Kocsis 2007 Daten zur primären Rezidivdefinition ergab sich für die Meta-Analyse der 2 eingehenden Studien ein heterogenes Bild, weshalb kein Gesamtschätzer abgebildet wurde (Abbildung 106). Beide Studien zeigten jedoch statistisch signifikante Unterschiede zwischen Venlafaxin und Placebo zugunsten der aktiven Substanz, weshalb eine Relevanz des Effekts wahrscheinlich ist. Dies bestätigt sich auch durch die Ergebnisse zur sekundären Definition von Rezidiven. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Gesamtschätzer und damit ein Vorteil von Venlafaxin (Abbildung 107). Zusammenfassend war somit von einem Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo für Rezidive auszugehen.

### Verschlechterung der Symptomatik

Im Folgenden werden die Daten zur mittleren Veränderung des Depressionsskalen-Gesamtscores der Langzeitstudien betrachtet.

## Ergebnisse der Einzelstudien – Verschlechterung der Symptomatik

Tabelle 62 und Tabelle 63 stellen die mittlere Veränderung des HAMD- und MADRS-Gesamtscores dar (siehe Abschnitt 5.3.2.2). Zwei Studienarme konnten für die Meta-Analyse nicht berücksichtigt werden:

Für die Studie von Simon 2004 zeigte sich zum Ende der Studie eine mittlere Veränderung des HAMD-21-Scores von 6,9 in der Placebogruppe im Vergleich zu 2,7 Score-Punkten in der Venlafaxin-Gruppe bei einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Venlafaxin, welches eine kleinere mittlere Veränderung und damit stabilere Werte über die Zeit zeigte ( $p < 0,001$ ). Eine Cohen's-d-Berechnung ergab eine Effektgröße gemessen in Standardabweichungen, die mit -0,50 (95 %-KI [-0,75; -0,25]) komplett im Bereich eines kleinen Effekts lag, der in einer Interpretation des Cohen's d mit 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen angegeben wird [62]. Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war auszugehen und ein Hinweis für einen Nutzen lag vor.

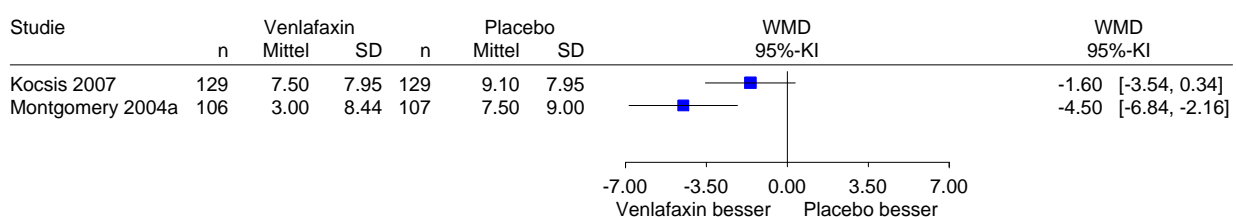
Des Weiteren wurden die Daten von Keller 2007b nicht in eine Meta-Analyse eingeschlossen. Eine Berücksichtigung der Studie erfolgt über die meta-analytisch zusammengefassten Daten von Kocsis 2007.

## Ergebnisse der Meta-Analysen – Verschlechterung der Symptomatik

Abbildung 108 stellt die Meta-Analysen zum Depressionsskalen-Gesamtscore der Studien zur Rezidivprophylaxe dar.

Anhand des relevanten Studienpools wurde eine Meta-Analyse vs. Placebo durchgeführt.

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt  
Venlafaxin vs. Placebo (Rezidivprophylaxe, Langzeittherapie)



Heterogenität:  $Q=3.49$ ,  $df=1$  ( $p=0.062$ ),  $I^2=71.4\%$

Abbildung 108: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Langzeitstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Das Resultat der Meta-Analyse von Venlafaxin gegenüber Placebo für die Studien der Rezidivprophylaxe wurde aufgrund hoher Heterogenität ohne Gesamtschätzer abgebildet (Abbildung 108). Bezogen auf die Resultate der Einzelstudien zeigte sich ein Effekt



zugunsten von Venlafaxin zwischen -1,60 und -4,50. Dieser Effekt war in einer der beiden Studien statistisch signifikant. Eine Cohen's-d-Berechnung zeigte für die beiden Einzelstudien folgende Effektgrößen gemessen in Standardabweichungen: -0,20 (95 %-KI [-0,45; 0,04]) für Kocsis 2007 und -0,52 (95 %-KI [-0,79; -0,24]) für Montgomery 2004a. Somit resultierte für eine Studie ein Konfidenzintervall, welches nicht komplett im Bereich eines kleinen Effekts lag (nach einer Interpretation des Cohen's d 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen [62]). Die Effektgröße der anderen Studie lag hingegen komplett oberhalb der Relevanzgrenze. Zusammenfassend konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar und wurde nicht belegt.

### **Gesamtergebnis für Rückfall / Rezidiv und Verschlechterung der Symptomatik**

Insgesamt zeigte sich anhand der Ergebnisse der einzigen eingeschlossenen Langzeitstudie zur Rückfallprävention ein Hinweis auf einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo. Dieses Resultat wurde durch die relevanten Ergebnisse zu Rückfallraten sowie das Ergebnis des HAMD-Gesamtscores eruiert.

Die Ergebnisse der 2 eingeschlossenen Langzeitstudien zur Rezidivprophylaxe ergaben einen Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo. Dieses Ergebnis hingegen basierte hauptsächlich auf den Daten zu Rezidiven, da der Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo anhand der Analyse der Depressionsskalen-Gesamtscores unklar blieb und hier kein Beleg für einen Nutzen vorlag.

### 5.3.2.5 Mortalität

Im Folgenden werden die in den Studien dokumentierten Todesfälle dargestellt. Insgesamt waren Daten zur Mortalität für 34 der 60 Akuttherapie-Studien vorhanden. Alle 3 Langzeitstudien berichteten Daten.

Tabelle 76: Mortalität (Venlafaxin)

Studie N <sup>a</sup>	Mortalität N (%)
<b>Akutstudien</b>	
<b>lediglich placebokontrolliert</b>	
Cunningham 1997	
Venlafaxin XR N = 97	0 (0)
Venlafaxin IR N = 96	0 (0)
Placebo N = 100	0 (0)
Khan 1998	
Venlafaxin 75 mg N = 96	0 (0)
Venlafaxin 150 mg N = 96	0 (0)
Venlafaxin 200 mg N = 94	0 (0)
Placebo N = 98	0 (0)
Mendels 1993	
Venlafaxin 50–75 mg N = 76 <sup>b</sup>	0 (0)
Venlafaxin 150–200 mg N = 79 <sup>b</sup>	0 (0)
Placebo N = 78 <sup>b</sup>	0 (0)
Rudolph 1998	
Venlafaxin 75 mg N = 89	0 (0)
Venlafaxin 225 mg N = 89	0 (0)
Venlafaxin 375 mg N = 88	0 (0)
Placebo N = 92	0 (0)
Schweizer 1994	
Venlafaxin N = 73	0 (0)
Placebo N = 78	0 (0)
Thase 1997	
Venlafaxin XR N = 95	0 (0)
Placebo N = 102	0 (0)
0600C1-217-US-CSR-45150	
Venlafaxin ER N = 132 <sup>b</sup>	0 (0)
Placebo N = 97 <sup>b</sup>	0 (0)
600A-303-US	
Venlafaxin N = 79	0 (0)
Placebo N = 80	0 (0)
0600A1-343-GMR-25304	
Venlafaxin 150 mg N = 69	0 (0)
Venlafaxin 225 mg N = 70	0 (0)
Placebo N = 71	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 76 (Fortsetzung): Mortalität (Venlafaxin)

Studie N <sup>a</sup>	Mortalität N (%)
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642 Venlafaxin ER N = 176 Placebo N = 66	Ein Todesfall ist angegeben, die Behandlungsgruppe wurde nicht spezifiziert (wahrscheinlich Imipramin, da dort ein Suizid für die unerwünschten Ereignisse verzeichnet ist).
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>	
Alves 1999 Venlafaxin N = 40 <sup>b</sup> Fluoxetin N = 47 <sup>b</sup>	k. A. k. A.
Benkert 1996 Venlafaxin N = 85 <sup>b</sup> Imipramin N = 82 <sup>b</sup>	k. A. k. A.
Benkert 2006 Venlafaxin XR N = 115 <sup>c</sup> Mirtazapin ODT N = 127 <sup>c</sup>	0 (0) 0 (0)
Bielski 2004 Venlafaxin XR N = 100 Escitalopram N = 98	k. A. k. A.
Clerc 1994 Venlafaxin N = 34 Fluoxetin N = 34	1 (3) <sup>d</sup> 0 (0)
Costa e Silva 1998 Venlafaxin N = 194 Fluoxetin N = 185	k. A. k. A.
Dierick 1996 Venlafaxin N = 153 Fluoxetin N = 161	0 (0) 1 (0,6) <sup>d</sup>
Gentil 2000 Venlafaxin N = 57 Amitriptylin N = 59	k. A. k. A.
Keller 2007a Akutphase Venlafaxin ER N = 820 Fluoxetin N = 275	1 (0,1) <sup>d</sup> 1 (0,4) <sup>d</sup>
Kennedy 2008 Venlafaxin XR 150 mg N = 140 <sup>b</sup> Agomelatin 50 mg N = 137 <sup>b</sup>	k. A. k. A.
Lemoine 2007 Venlafaxin N = 168 Agomelatin N = 166	0 (0) 0 (0)
McPartlin 1998 Venlafaxin XR N = 183 Paroxetin N = 178	k. A. k. A.
Mehtonen 2000 Venlafaxin N = 75 Sertralin N = 72	k. A. k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 76 (Fortsetzung): Mortalität (Venlafaxin)

Studie N <sup>a</sup>	Mortalität N (%)
Montgomery 2004b Venlafaxin XR N = 143 Escitalopram N = 146	k. A. k. A.
Samuelian 1998 Venlafaxin N = 52 Clomipramin N = 50	0 (0) 0 (0)
Sauer 2003 Venlafaxin ER N = 79 Amitriptylin ER N = 77	0 (0) 0 (0)
Shelton 2006 Venlafaxin XR N = 78 <sup>b</sup> Sertralin N = 82 <sup>b</sup>	k. A. k. A.
Sir 2005 Venlafaxin XR N = 84 Sertralin N = 79	k. A. k. A.
Tylee 1997 Venlafaxin N = 171 Fluoxetin N = 170	k. A. k. A.
Tzanakaki 2000 Venlafaxin N = 55 Fluoxetin N = 54	k. A. k. A.
Zhang 2000 Venlafaxin N = 20 Amitriptylin N = 20	k. A. k. A.
0600A-321-GMR-18105 Venlafaxin N = 64 Maprotilin N = 65	0 (0) 0 (0)
0600A-326-GMR-20004 Venlafaxin N = 60 <sup>b</sup> Clomipramin N = 61 <sup>b</sup>	k. A. k. A.
0600A-332-US-GMR-21989 Venlafaxin N = 27 Fluoxetin N = 24	k. A. k. A.
0600A1-347-FR-NE-CSR Venlafaxin 150 mg (BID) N = 31 <sup>b</sup> Venlafaxin 150 mg (TID) N = 32 <sup>b</sup> Fluvoxamin 200 mg (BID) N = 29 <sup>b</sup>	0 (0) 1 (3,1) <sup>d</sup> 0 (0)
0600A1-349-NE-UK-CSR Venlafaxin N = 82 <sup>b</sup> Paroxetin N = 85 <sup>b</sup>	0 (0) 0 (0)
0600A1_351_GE-CSR_43127 Venlafaxin 75–150 mg N = 69 <sup>b</sup> Moclobemid 300–450 mg N = 73 <sup>b</sup>	0 (0) 1 (1)

(Fortsetzung)

Tabelle 76 (Fortsetzung): Mortalität (Venlafaxin)

Studie N <sup>a</sup>	Mortalität N (%)
0600-428-IT-SDC-3993 Venlafaxin XR N = 57 Paroxetin N = 55	1 (1,8) <sup>d</sup> 0 (0)
600A-654-AU Venlafaxin N = 131 Fluoxetin N = 135	k. A. k. A.
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156 Venlafaxin ER N = 33 Fluoxetin N = 33	k. A. k. A.
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>	
Cunningham 1994 Venlafaxin N = 72 Trazodon N = 77 Placebo N = 76	0 (0) 0 (0) 0 (0)
Lecrubier 1997 Venlafaxin N = 78 Imipramin N = 75 Placebo N = 76	0 (0) 0 (0) 0 (0)
Nemeroff 2007 Venlafaxin IR N = 100 Fluoxetin N = 102 Placebo N = 102	0 (0) 0 (0) 0 (0)
Rudolph 1999 Venlafaxin XR N = 100 Fluoxetin N = 103 Placebo N = 98	k. A. k. A. k. A.
Silverstone 1999 Venlafaxin XR N = 128 Fluoxetin N = 121 Placebo N = 119	k. A. k. A. k. A.
AK130939 Venlafaxin XR 75–150 mg N = 198 Bupropion XL 150–300 mg N = 203 Placebo N = 187	0 (0) 0 (0) 0 (0)
WXL101497 Venlafaxin XR 75–150 mg N = 187 Bupropion XL 150–300 mg N = 187 Placebo N = 197	0 (0) 0 (0) 0 (0)
0600B-367-EU GMR-25782 Venlafaxin ER 75 mg N = 83 Venlafaxin ER 150 mg N = 82 Paroxetin N = 81 Placebo N = 83	Ein Todesfall ist angegeben, die Behandlungsgruppe wurde nicht spezifiziert.

(Fortsetzung)

Tabelle 76 (Fortsetzung): Mortalität (Venlafaxin)

<b>Studie N<sup>a</sup></b>	<b>Mortalität N (%)</b>
<i>0600A1-372-US-GMR-32822</i> Venlafaxin N = 156 Fluoxetin N = 152 Placebo N = 152	k. A. k. A. k. A.
<i>0600C1-402-US-CA-CSR-48579</i> Venlafaxin ER N = 295 Sertralin N = 293 Placebo N = 100	0 (0) 1 (0,3) <sup>d</sup> 0 (0)
<i>GMA-016-CSR</i> Venlafaxin N = 94 Fluoxetin N = 99 Placebo N = 95	0 (0) 0 (0) 0 (0)
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>	
Corya 2006 Venlafaxin N = 59 Fluoxetin N = 60	0 (0) 0 (0)
<i>0600B-671-UK</i> Venlafaxin ER N = 200 <sup>b</sup> Citalopram N = 206 <sup>b</sup>	k. A. k. A.
<b>Studien mit älteren Patienten</b>	
Allard 2004 Venlafaxin ER N = 76 Citalopram N = 75	0 (0) 1 (1,3) <sup>d</sup>
De Vasconcelos Cunha 2007 Venlafaxin IR 37,5–131,25 mg N = 14 Placebo N = 17	k. A. k. A.
Kok 2007 Venlafaxin ER 75–375 mg N = 40 Nortriptylin 75–200 mg N = 41	k. A. k. A.
Mahapatra 1997 Venlafaxin 50–150 mg N = 44 Dosulepin 50–150 mg N = 48	1 (2,3) <sup>d</sup> 3 (6,3) <sup>d</sup>
Schatzberg 2006 Venlafaxin IR N = 102 Fluoxetin N = 100 Placebo N = 96	0 (0) 0 (0) 0 (0)
Smeraldi 1998 Venlafaxin N = 55 Clomipramin N = 58 Trazodon N = 57	k. A. k. A. k. A.
Trick 2004 Venlafaxin IR 75 mg N = 45 Dosulepin 75 mg N = 43	k. A. k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 76 (Fortsetzung): Mortalität (Venlafaxin)

Studie N <sup>a</sup>	Mortalität N (%)
<b>Rückfallprävention (Langzeittherapie)</b>	
Simon 2004 Venlafaxin XR N = 161 Placebo N = 157	0 (0) 0 (0)
<b>Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)</b>	
Keller 2007b Genesungsphase B Venlafaxin ER N = 43 Placebo B N = 40	0 (0) 0 (0)
Kocsis 2007 Genesungsphase A Venlafaxin ER N = 132 Placebo N = 135	0 (0) 0 (0)
Montgomery 2004a Venlafaxin IR N = 112 Placebo N = 123	1 (0,9) <sup>d</sup> : Nicht klar der Genesungsphase zuzuordnen. 0 (0)
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>  a: Safety Population, wenn nicht anders spezifiziert  b: Alle randomisierten Patienten  c: ITT-Population.  d: Prozente berechnet  BID: 2-mal täglich Dosierungsschema, ITT: Intention-to-Treat, IR: immediate release, k. A.: keine Angaben,  ODT: orally disintegrating tablets, TID: 3-mal täglich Dosierungsschema, XL / XR / ER: extended release</p>	

### Ergebnisse der Einzelstudien – Mortalität

Tabelle 76 liefert einen vollständigen Überblick der Daten zur Mortalität. In der Mehrheit der Studien gab es keine Todesfälle.

Wie auch schon bei Duloxetin ist hierbei zu beachten, dass die vorliegenden Studien in ihrer Größe und Dauer nicht primär auf die Untersuchung der Mortalität ausgelegt waren. Eine Interpretation dieser Ergebnisse ist somit in ihrer Aussagekraft limitiert und liefert keine abschließende Klärung bezüglich dieses Parameters.

Insgesamt war die Ereignisrate so niedrig, dass kein klarer Vor- oder Nachteil einer Substanz herausgearbeitet werden konnte. Die Meta-Analysen finden sich im Anhang (alle Gruppenunterschiede statistisch nicht signifikant, Abbildung 201 bis Abbildung 207). Die Meta-Analysen wurden jeweils anhand einer Risikodifferenz-Berechnung generiert, um auch Studien ohne Ereignisse berücksichtigen zu können.

Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten ergab sich somit kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin gegenüber Placebo. Auch ein größerer bzw. geringerer Schaden

gegenüber den Komparatoren der Wirkstoffklasse SSRI (Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin), TZA (Amitriptylin, Clomipramin, Dosulepin, Imipramin, Maprotilin) sowie den Einzelsubstanzen Agomelatin, Bupropion, Mirtazapin, Moclobemid und Trazodon wurde nicht belegt.

### 5.3.2.6 Suizidalität / Suizide / versuchte Suizide

Zur Bewertung des Therapieziels der Verhinderung bzw. Verringerung des Auftretens von Suizidalität wurde für diese Nutzenbewertung die Operationalisierung über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gewählt. Hierbei wurden diejenigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, welche anhand ihres Wortlauts Suizidalität als wahrscheinlich erschienen ließen. Einfache Fälle von Überdosierung ohne Absichtsangabe wurden nicht aufgenommen. Insgesamt waren Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für 32 der 60 Akuttherapie-Studien vorhanden. Eine der 3 Langzeitstudien berichtete Daten.

Tabelle 77: Suizidalität als SUE (Venlafaxin)

Studie N <sup>a</sup>	SUEs zu Suizidalität N (%)
<b>Akutstudien</b>	
<b>lediglich placebokontrolliert</b>	
Cunningham 1997	
Venlafaxin XR N = 97	0 (0)
Venlafaxin IR N = 96	0 (0)
Placebo N = 100	0 (0)
Khan 1998	
Venlafaxin 75 mg N = 96	0 (0)
Venlafaxin 150 mg N = 96	1 (1) <sup>b</sup> : Überdosis: Suizidversuch
Venlafaxin 200 mg N = 94	0 (0)
Placebo N = 98	0 (0)
Mendels 1993	
Venlafaxin 50–75 mg N = 76 <sup>d</sup>	0 (0)
Venlafaxin 150–200 mg N = 79 <sup>d</sup>	0 (0)
Placebo N = 78 <sup>d</sup>	1 (1,3) <sup>b</sup> : Suizidgedanken
Rudolph 1998	
Venlafaxin 75 mg N = 89	0 (0)
Venlafaxin 225 mg N = 89	0 (0)
Venlafaxin 375 mg N = 88	0 (0)
Placebo N = 92	0 (0)
Schweizer 1994	
Venlafaxin N = 73	1 (1,4) <sup>b</sup> : Suizidversuch (Überdosis)
Placebo N = 78	0 (0)
Thase 1997	
Venlafaxin XR N = 95	0 (0)
Placebo N = 102	mindestens 1(1) <sup>b, c</sup> : Suizidgedanken

(Fortsetzung)



Tabelle 77 (Fortsetzung): Suizidalität als SUE (Venlafaxin)

<b>Studie N<sup>a</sup></b>	<b>SUEs zu Suizidalität N (%)</b>
0600C1-217-US-CSR-45150 Venlafaxin ER N = 132 <sup>d</sup> Placebo N = 97 <sup>d</sup>	1 (0,76) <sup>b</sup> : Suizidgedanken und tödlicher Motorradunfall 0 (0)
600A-303-US (Akutphase) Venlafaxin N = 79 Placebo N = 80	0 (0) 0 (0)
0600A1-343-GMR-25304 Venlafaxin 150 mg N = 69 Venlafaxin 225 mg N = 70 Placebo N = 71	0 (0) 1 (1,4) <sup>b</sup> : suizidale Geste 0 (0)
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642 Venlafaxin ER N = 176 Placebo N = 66	Ein Todesfall durch Suizid (wahrscheinlich Imipramin), SUEs nicht spezifiziert.
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>	
Alves 1999 Venlafaxin N = 40 <sup>d</sup> Fluoxetin N = 47 <sup>d</sup>	k. A. k. A.
Benkert 1996 0600A-338-GE-CSR Venlafaxin N = 85 <sup>d</sup> Imipramin N = 82 <sup>d</sup>	k. A. k. A.
Benkert 2006 Venlafaxin XR N = 115 <sup>f</sup> Mirtazapin ODT N = 127 <sup>f</sup>	k. A. k. A.
Bielski 2004 Venlafaxin XR N = 100 Escitalopram N = 98	k. A. k. A.
Clerc 1994 0600A-340-FR-GMR-21339 Venlafaxin N = 34 Fluoxetin N = 34	1 (3) <sup>b</sup> : Suizid 0 (0)
Costa e Silva 1998 Venlafaxin N = 194 Fluoxetin N = 185	k. A. k. A.
Dierick 1996 Venlafaxin N = 153 Fluoxetin N = 161	0 (0) 4 (2,5) <sup>b</sup> : 3x Suizidversuch; 1x Suizid
Gentil 2000 Venlafaxin N = 57 Amitriptylin N = 59	k. A. k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 77 (Fortsetzung): Suizidalität als SUE (Venlafaxin)

Studie N <sup>a</sup>	SUEs zu Suizidalität N (%)
Keller 2007a Akutphase Venlafaxin ER N = 821 Fluoxetin N = 275	k. A. k. A.
Kennedy 2008 Venlafaxin XR 150 mg N = 140 <sup>d</sup> Agomelatin 50 mg N = 137 <sup>d</sup>	k. A. k. A.
Lemoine 2007 Venlafaxin N = 168 Agomelatin N = 166	k. A. <sup>e</sup> k. A. <sup>e</sup>
McPartlin 1998 Venlafaxin N = 183 Paroxetin N = 178	k. A. k. A.
Mehtonen 2000 Venlafaxin N = 75 Sertralin N = 72	k. A. k. A.
Montgomery 2004b Venlafaxin XR N = 143 Escitalopram N = 146	k. A. k. A.
Samuelian 1998 Venlafaxin N = 52 Clomipramin N = 50	4 (7,7) <sup>b</sup> : 3 x Suizidversuch; 1 x Suizidversuch (Überdosis) 1 (2) <sup>b</sup> : Suizidversuch (Überdosis)
Sauer 2003 Venlafaxin ER N = 79 Amitriptylin ER N = 77	„keine anderen SUEs mit Kausalzusammenhang zur Studienmedikation“: 0 (0) 0 (0)
Shelton 2006 Venlafaxin XR N = 78 <sup>d</sup> Sertralin N = 82 <sup>d</sup>	k. A. k. A.
Sir 2005 Venlafaxin XR N = 84 Sertralin N = 79	2 (2,4) <sup>b</sup> absichtliche Überdosis 0 (0)
Tylee 1997 Venlafaxin N = 171 Fluoxetin N = 170	k. A. k. A.
Tzanakaki 2000 Venlafaxin N = 55 Fluoxetin N = 54	k. A. k. A.
Zhang 2000 Venlafaxin N = 20 Amitriptylin N = 20	k. A. k. A.
0600A-321-GMR-18105 Venlafaxin N = 64 Maprotilin N = 65	0 (0) mindestens 1(1,5) <sup>b, g</sup> : Suizidversuch (absichtliche Überdosis)

(Fortsetzung)

Tabelle 77 (Fortsetzung): Suizidalität als SUE (Venlafaxin)

<b>Studie N<sup>a</sup></b>	<b>SUEs zu Suizidalität N (%)</b>
0600A-326-GMR-20004 Venlafaxin N = 60 <sup>d</sup> Clomipramin N = 61 <sup>d</sup>	1 (1,7) <sup>b</sup> : Suizidversuch 1 (1,6) <sup>b</sup> : Suizidversuch
0600A-332-US-GMR-21989 Venlafaxin N = 27 Fluoxetin N = 24	0 (0) 0 (0)
0600A1-347-FR-NE-CSR Venlafaxin 150 mg (BID) N = 31 <sup>d</sup> Venlafaxin 150 mg (TID) N = 32 <sup>d</sup> Fluvoxamin (BID) N = 29 <sup>d</sup>	0 (0) 1 (3,1) <sup>b</sup> : Suizid (nicht als SUE benannt) 1 (3,4) <sup>b</sup> : absichtliche Überdosis
0600A1-349-NE-UK-CSR Venlafaxin N = 82 <sup>d</sup> Paroxetin N = 85 <sup>d</sup>	k. A. k. A.
0600A1_351_GE-CSR_43127 Venlafaxin 75–150 mg N = 69 <sup>d</sup> Moclobemid 300–450 mg N = 73 <sup>d</sup>	0 (0) 1 (1): Suizid
0600-428-IT-SDC-3993 Venlafaxin XR N = 57 Paroxetin N = 55	k. A. 0 (0)
600A-654-AU Venlafaxin N = 131 Fluoxetin N = 135	k. A. k. A.
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156 Venlafaxin ER N = 33 Fluoxetin N = 33	k. A. k. A.
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>	
Cunningham 1994 Venlafaxin N = 72 Trazodon N = 77 Placebo N = 76	0 (0) 0 (0) 1 (1,3) <sup>b</sup> : absichtliche Überdosis
Lecrubier 1997 Venlafaxin N = 78 Imipramin N = 75 Placebo N = 76	k. A. k. A. k. A.
Nemeroff 2007 Venlafaxin N = 100 Fluoxetin N = 102 Placebo N = 102	1 (1) <sup>b</sup> : akut suizidal mit Plan und Absicht 0 (0) 1 (1) <sup>b</sup> : Suizid tendenz
Rudolph 1999 Venlafaxin XR N = 100 Fluoxetin N = 103 Placebo N = 98	k. A. k. A. k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 77 (Fortsetzung): Suizidalität als SUE (Venlafaxin)

Studie N <sup>a</sup>	SUEs zu Suizidalität N (%)
Silverstone 1999 Venlafaxin XR N = 128 Fluoxetin N = 121 Placebo N = 119	1 (0,8) <sup>b</sup> : Suizidgedanken 1 (0,8) <sup>b</sup> : Suizidversuch 1 (0,8) <sup>b</sup> : Suizidgedanken
AK130939 Venlafaxin XR 75–150 mg N = 198 Bupropion XL 150–300 mg N = 203 Placebo N = 187	0 (0) 0 (0) 1 (1): Suizidale Depression
WXL101497 Venlafaxin XR 75–150 mg N = 187 Bupropion XL 150–300 mg N = 187 Placebo N = 197	1 (< 1): Suizidversuch 0 (0) 0 (0)
0600B-367-EU GMR-25782 Venlafaxin ER 75 mg N = 83 Venlafaxin ER 150 mg N = 82 Paroxetin N = 81 Placebo N = 83	k. A. k. A. k. A. k. A.
0600A1-372-US-GMR-32822 Venlafaxin N = 156 Fluoxetin N = 152 Placebo N = 152	0 (0) 3 (2) <sup>b</sup> : 2 x Suizidgedanken, 1 x Suizidversuch 2 (1,3) <sup>b</sup> : 2 x Suizidgedanken
0600C1-402-US-CA-CSR-48579 Venlafaxin ER N = 295 Sertralin N = 293 Placebo N = 100	1 (0,3) <sup>b</sup> : Suizidgedanken / -versuch 1 (0,3) <sup>b</sup> : absichtliche Überdosis 0 (0)
GMA-016-CSR Venlafaxin N = 94 Fluoxetin N = 99 Placebo N = 95	3 (3,2) <sup>b</sup> : 2 x Suizidversuch, 1 x verübter Suizid in der nahen Zukunft 3 (3,0) <sup>b</sup> : 2 x Suizidversuch, 1 x Suizidgedanken 2 (2,1) <sup>b</sup> : 1 x erhöhte Suizidalität nach sexuellem Übergriff, 1 x Suizidgedanken
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>	
Corya 2006 Venlafaxin N = 59 Fluoxetin N = 60	0 (0) 0 (0)
0600B-671-UK Venlafaxin ER N = 200 <sup>d</sup> Citalopram N = 206 <sup>d</sup>	k. A. k. A.
<b>Studien mit älteren Patienten</b>	
Allard 2004 Venlafaxin ER N = 76 Citalopram N = 75	0 (0) 0 (0)
De Vasconcelos Cunha 2007 Venlafaxin IR 37,5–131,25 mg N = 14 Placebo N = 17	k. A. k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 77 (Fortsetzung): Suizidalität als SUE (Venlafaxin)

Studie N <sup>a</sup>	SUEs zu Suizidalität N (%)
Kok 2007 Venlafaxin ER 75–375 mg N = 40 Nortriptylin 75–200 mg N = 41	k. A. k. A.
Mahapatra 1997 Venlafaxin 50–150 mg N = 44 Dosulepin 50–150 mg N = 48	0 (0) 1 (2,1) <sup>b</sup> <i>Suizid durch Erhängen</i>
Schatzberg 2006 Venlafaxin IR N = 102 Fluoxetin N = 100 Placebo N = 96	1 (1) <sup>b</sup> : <i>akute Suizidgedanken</i> 0 (0) 0 (0)
Smeraldi 1998 Venlafaxin N = 55 Clomipramin N = 58 Trazodon N = 57	k. A. k. A. k. A.
Trick 2004 Venlafaxin IR 75 mg Dosulepin 75 mg	k. A. k. A.
<b>Rückfallprävention (Langzeittherapie)</b>	
Simon 2004 Venlafaxin XR N = 161 Placebo N = 157	k. A. k. A.
<b>Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)</b>	
Keller 2007b Genesungsphase B Venlafaxin ER N = 43 Placebo B N = 40	0 (0) 0 (0)
Kocsis 2007 Genesungsphase A Venlafaxin ER N = 132 Placebo N = 135	1 (0,8) <sup>b</sup> <i>Suizidgedanken</i> 1 (0,7) <sup>b</sup> <i>Suizidgedanken</i>
Montgomery 2004a Venlafaxin IR N = 112 Placebo N = 123	k. A. k. A.
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Safety Population, wenn nicht anders spezifiziert</p> <p>b: Prozente berechnet</p> <p>c: In den Herstellerunterlagen werden in der Placebogruppe 11 Patienten mit SUEs berichtet, jedoch nur 9 medizinische Konzepte angegeben (darunter Suizidgedanken).</p> <p>d: Alle randomisierten Patienten.</p> <p>e: 1 Ereignis (Suizidversuch) pro Behandlungsgruppe wird angegeben, jedoch nicht als SUE spezifiziert.</p> <p>f: ITT-Population</p> <p>g: In den Herstellerunterlagen werden in der Maprotilin-Gruppe 5 Patienten mit SUEs berichtet, jedoch nur 4 medizinische Konzepte angegeben (darunter Suizidversuch (absichtliche Überdosis)).</p> <p>BID: 2-mal täglich Dosierungsschema, ITT: Intention-to-Treat, IR: immediate release, k. A.: keine Angaben, ODT: orally disintegrating tablets, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TID: 3-mal täglich Dosierungsschema, XL / XR / ER: extended release</p>	

## **Ergebnisse der Einzelstudien – Suizidalität**

Tabelle 77 stellt die Anzahl der relevanten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse inklusive der übersetzten Kodierung auf Einzelstudienenebene dar.

Die vorliegenden Studien waren nicht primär auf die Untersuchung der Suizidalität ausgelegt, weshalb die Analyse in diesem Bericht auch auf die relativ ergebnissichere Extraktion von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zum Thema beschränkt wurde. Eine Interpretation dieser Daten ist jedoch ebenfalls nur limitiert durchführbar und liefert keine abschließende Klärung bezüglich des Parameters Suizidalität (siehe hierzu auch die Erläuterung in der Diskussion, Abschnitt 6).

Insgesamt war die Ereignisrate relativ niedrig. Auch wenn sich numerisch ein Unterschied erkennen ließ (22 Ereignisse / etwa 3900 Patienten für Venlafaxin, 11 Ereignisse / etwa 2100 Patienten für Placebo, 18 Ereignisse / etwa 2200 Patienten für die Komparatoren), konnte unter Beachtung der o. g. Limitationen der Auswertung kein klarer Vor- oder Nachteil einer Substanz herausgearbeitet werden. Die Meta-Analysen finden sich im Anhang (alle Gruppenunterschiede statistisch nicht signifikant, Abbildung 208 bis Abbildung 214). Die Berechnung der Meta-Analysen erfolgte größtenteils anhand der Risikodifferenz, um auch Studien ohne Ereignisse berücksichtigen zu können.

Unter Berücksichtigung der limitierten Aussagekraft der Daten ergab sich somit kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin gegenüber Placebo. Auch ein größerer bzw. geringerer Schaden wurde nicht belegt, Komparatoren waren hierbei die Wirkstoffklassen SSRI (Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Sertralin) und TZA (Amitriptylin, Clomipramin, Dosulepin, Maprotilin) sowie die Einzelsubstanzen Bupropion, Moclobemid und Trazodon.

### 5.3.2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Beurteilung des Therapieziels Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die in Tabelle 78 dargestellten Skalen berücksichtigt. Die Tabelle zeigt eine Sortierung der Studien nach Komparatoren und stellt auch mehrere Publikationen zu einer Studie getrennt dar um einen einmaligen Überblick der verfügbaren Daten zu ermöglichen.

Tabelle 78: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Lebensqualität (Venlafaxin)

	Lebensqualität				
	SF-36	EQ-5D	QLDS	Q-LES-Q	GLF
<b>Akutstudien</b>					
<b>lediglich placebokontrolliert</b>					
Cunningham 1997 <sup>b</sup>	-	-	-	-	-
Khan 1998 <sup>b</sup>	-	-	-	-	-
Mendels 1993 <sup>b</sup>	-	-	-	-	-
Rudolph 1998	-	-	-	-	-
Schweizer 1994 <sup>a,b</sup>	-	-	-	-	-
Thase 1997 <sup>b</sup>	-	-	-	-	-
0600C1-217-US-CSR-45150 <sup>b</sup>	-	-	-	-	-
600A-303-US <sup>a,b</sup>	-	-	-	-	-
0600A1-343-GMR-25304 <sup>a</sup>	-	-	-	-	-
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642 <sup>a</sup>	-	-	-	-	-
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>					
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>					
Fluoxetin					
Nemeroff 2007	●	-	-	-	●
Rudolph 1999	-	-	-	-	-
Silverstone 1999	-	-	-	-	-
0600A1-372-US GMR-32822	-	-	-	-	-
GMA-016-CSR <sup>c</sup>	-	-	-	-	-
Paroxetin					
0600B-367-EU GMR-25782	-	-	-	-	-
Sertralin					
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	-	-	-	-	■

(Fortsetzung)

Tabelle 78 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Lebensqualität (Venlafaxin)

	Lebensqualität				
	SF-36	EQ-5D	QLDS	Q-LES-Q	GLF
<b>Vergleichssubstanz kombinierter 5-HT- NA-Rückaufnahmehemmer</b>					
Imipramin					
Lecrubier 1997	-	-	-	-	-
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver DA-Rückaufnahmehemmer</b>					
Bupropion					
AK130939	-	-	-	●	-
WXL101497	-	-	-	●	-
<b>Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen</b>					
Trazodon					
Cunningham 1994 <sup>b</sup>	-	-	-	-	-
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>					
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>					
Clomipramin					
Samuelian 1998	-	-	-	-	-
0600A-326-GMR-20004	-	-	-	-	-
Escitalopram					
Bielski 2004	-	-	-	●	-
Montgomery 2004b	-	-	-	-	-
Fluoxetin					
Alves 1999	-	-	-	-	-
Clerc 1994	-	-	-	-	-
Costa e Silva 1998	-	-	-	-	-
Dierick 1996	-	-	-	-	-
Keller 2007a 0600B-100469 GMA CSR 64337: Akutphase	●	-	-	●	-
Tylee 1997	-	-	-	-	-
Tzanakaki 2000	-	-	-	-	-
600A-332-US-GMR-21989	-	-	-	-	-
600A-654-AU	-	-	-	-	-
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	-	-	-	-	-
Fluvoxamin					
0600A1-347-FR-NE-CSR	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)



Tabelle 78 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Lebensqualität (Venlafaxin)

	Lebensqualität				
	SF-36	EQ-5D	QLDS	Q-LES-Q	GLF
Paroxetin					
McPartlin 1998 <sup>b</sup>	-	-	-	-	-
0600A1-349-NE-UK-CSR	-	-	-	-	-
0600-428-IT-SDC-3993	-	-	-	-	-
Sertralin					
Mehtonen 2000	-	-	-	-	-
Shelton 2006	-	-	-	●	-
Sir 2005	-	-	-	●	-
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver NA-Rückaufnahmeinhibitor</b>					
Maprotilin					
0600A-321-GMR-18105 <sup>b</sup>	-	-	-	-	-
<b>Vergleichssubstanz kombinierter 5-HT-NA-Rückaufnahmeinhibitor</b>					
Amitriptylin					
Gentil 2000	-	-	-	-	-
Sauer 2003	-	-	-	-	-
Zhang 2000	-	-	-	-	-
Imipramin					
Benkert 1996	-	-	-	-	-
<b>Vergleichssubstanz Monoaminoxidasehemmer</b>					
Moclobemid					
0600A1_351_GE-CSR_43127	-	-	-	-	-
<b>Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen</b>					
Agomelatin					
Kennedy 2008	-	-	-	-	-
Lemoine 2007	-	-	-	-	-
Mirtazapin					
Benkert 2006	-	-	-	-	-
<b>spezielle Fragestellungen</b>					
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>					
Corya 2006	●	-	■	-	-
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>					
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor</b>					
Citalopram					
0600B-671-UK	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 78 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Lebensqualität (Venlafaxin)

	Lebensqualität				
	SF-36	EQ-5D	QLDS	Q-LES-Q	GLF
<b>ältere Patienten</b>					
<b>lediglich placebokontrolliert</b>					
De Vasconcelos Cunha 2007	-	-	-	-	-
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>					
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>					
Fluoxetin					
Schatzberg 2006 <sup>c</sup>	-	-	-	-	-
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>					
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>					
Citalopram					
Allard 2004	-	-	-	-	-
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver NA-Rückaufnahmehemmer</b>					
Nortriptylin					
Kok 2007	-	-	-	-	-
<b>Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen</b>					
Dosulepin					
Mahapatra 1997 <sup>b</sup>	-	-	-	-	-
Trick 2004	●	-	●	-	-
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer und andere Wirkmechanismen</b>					
Clomipramin / Trazodon					
Smeraldi 1998	-	-	-	-	-
<b>Rückfallprävention (Langzeittherapie)</b>					
Simon 2004 <sup>b</sup>	-	-	-	-	-
<b>Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)</b>					
Keller 2007b 0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase B)	●	-	-	●	-
Kocsis 2007 0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase A)	●	-	-	●	-
Montgomery 2004a <sup>b</sup>	-	-	-	-	-
Die dargestellten Skalen entsprechen dem Gesamtpool der für den vorliegenden Nutzenbericht berücksichtigten Skalen (für Duloxetin und Venlafaxin).					
■: Die Angaben stammen hauptsächlich aus Studienberichten der Hersteller.					
(●): Daten erhoben aber nicht berichtet					
●: Daten berichtet					
a: Studie ist aktiv- und placebokontrolliert, die aktive Vergleichssubstanz wurde jedoch nach deutschem Zulassungsstatus überdosiert und wird in der vorliegenden Analyse nicht betrachtet.					
b: In diesen Studien wurde die Erhebung von „Quality of life“-Daten berichtet, jedoch nicht weiter spezifiziert (Benennung der relevanten Skalen).					
c: In diesen Studien wurde die Erhebung von „Quality of life“-Daten berichtet, jedoch wurden miteinander in Konflikt stehende Informationen geliefert (Erwähnung verschiedener Sets von Skalen).					
EQ-5D: Euroqol EQ-5D, GLF: General Life Functioning Scale, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, SF-36: Short-Form-36					

### **SF-36 (Short-Form-36)**

Wie Tabelle 78 zu entnehmen ist, wurden in 4 Studien SF-36-Daten erhoben und berichtet. Hierbei handelte es sich um 3 Akutstudien (davon eine Studie mit therapieresistenten Patienten und eine „Langzeit“-Akutstudie mit älteren Patienten über 26 Wochen) sowie eine Studie mit einer Akut- und 2 Genesungsphasen zur Rezidivprophylaxe. Zwei der 4 Akutstudien waren Fluoxetin- und placebokontrolliert, die beiden restlichen Studien waren aktivkontrolliert und untersuchten Fluoxetin und Dosulepin als Komparatoren. Beide Studienphasen zur Rezidivprophylaxe waren placebokontrolliert. Für eine detaillierte Beschreibung des SF-36 siehe Anhang E. Eine Zunahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Die Beschreibung der Daten zum SF-36 variierte zum Teil erheblich, weshalb eine Priorisierung der zu betrachtenden (Sub-)Skalen notwendig wurde. Hierbei wurden primär die Summenscores psychische Gesundheit und körperliche Gesundheit betrachtet. Eine weitere Subskaleninterpretation erfolgte nur bei Bedarf.

### **Ergebnisse der Einzelstudien – SF-36**

Tabelle 79 liefert einen Überblick über die Daten der Einzelstudien zum SF-36. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle. Drei Studien gingen in keine Meta-Analyse ein:

Bei Nemeroff 2007 wurden nur die Ergebnisse zweier Subskalen dargestellt. Die jeweiligen p-Werte im Vergleich aller Gruppen (Venlafaxin, Placebo, Fluoxetin) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Allerdings sind die Ergebnisse wegen fehlender Daten zu Studienbeginn und mittleren Änderungen im Vergleich intransparent. Für diesen Bericht wurden keine Schlussfolgerungen anhand dieser Datenbasis getroffen.

Trick 2007 untersuchte ältere Patienten über einen Zeitraum von 26 Wochen. Insgesamt wurden Daten zu 8 Subskalen berichtet, aus denen sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und Dosulepin ergab.

Die Studie zur Rezidivprophylaxe mit ihren 2 Studienphasen Keller 2007b und Kocsis 2007 konnte ebenfalls nicht gepoolt werden. Um die Studienpopulation nur einmal zu berücksichtigen, wurden hier nur die Ergebnisse von Kocsis 2007 betrachtet, da diese Studienphase früher stattfand und mehr Patienten berücksichtigte. Kocsis 2007 berichtete einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo für den Summenscore psychische Gesundheit. Um die Relevanz dieses Effekts bzw. der beobachteten Effektstärke einzuschätzen, wurde auf eine Cohen's-d-Berechnung zurückgegriffen. Die Effektgröße ergab mit 0,27 (95 %-KI [0,03; 0,52]) Punkten somit ein Ergebnis, bei dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb von 0,2 lag. Nach einer Interpretation des Cohen's d umfasst ein kleiner Effekt eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen

[62]. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Für den Summscore körperliche Gesundheit ergab sich ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis im Vergleich von Venlafaxin und Placebo.

Tabelle 79: SF-36 (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert zum Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende (SE)	mittlere Änderung verglichen zum Studienbeginn <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)	Behandlungsunterschied p-Wert	
						vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
<b>Akutstudien</b>							
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>							
<b>Keller 2007a (Akutphase)</b>							
Summenscore „Psychische Gesundheit“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	k. A.	40,9 <sup>d</sup> (0,5)	k. A.	k. A.		0,611
Fluoxetin 20–60 mg	266	k. A.	41,3 <sup>d</sup> (0,8)	k. A.	k. A.		
Summenscore „Körperliche Gesundheit“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	k. A.	53,2 <sup>d</sup> (0,3)	k. A.	k. A.		0,940
Fluoxetin 20–60 mg	266	k. A.	53,3 <sup>d</sup> (0,5)	k. A.	k. A.		
Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	k. A.	85,1 <sup>d</sup> (0,6)	k. A.	k. A.		0,225
Fluoxetin 20–60 mg	266	k. A.	86,5 <sup>d</sup> (1,0)	k. A.	k. A.		
Subskala “Körperliche Rollenfunktion”							
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	k. A.	72,7 <sup>d</sup> (1,5)	k. A.	k. A.		0,278
Fluoxetin 20–60 mg	266	k. A.	69,9 <sup>d</sup> (2,3)	k. A.	k. A.		
Subskala „Körperliche Schmerzen“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	k. A.	76,0 <sup>d</sup> (0,8)	k. A.	k. A.		0,640
Fluoxetin 20–60 mg	266	k. A.	76,7 <sup>d</sup> (1,3)	k. A.	k. A.		
Subskala „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	k. A.	69,2 <sup>d</sup> (0,7)	k. A.	k. A.		0,218
Fluoxetin 20–60 mg	266	k. A.	70,6 <sup>d</sup> (1,1)	k. A.	k. A.		
Subskala „Vitalität“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	k. A.	50,3 <sup>d</sup> (0,9)	k. A.	k. A.		0,960
Fluoxetin 20–60 mg	266	k. A.	50,2 <sup>d</sup> (1,5)	k. A.	k. A.		
Subskala „Soziale Funktionsfähigkeit“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	k. A.	65,4 <sup>d</sup> (0,9)	k. A.	k. A.		0,312
Fluoxetin 20–60 mg	266	k. A.	66,9 <sup>d</sup> (1,4)	k. A.	k. A.		
Subskala “Emotionale Rollenfunktion”							
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	k. A.	60,6 <sup>d</sup> (1,7)	k. A.	k. A.		0,760
Fluoxetin 20–60 mg	266	k. A.	59,7 <sup>d</sup> (2,7)	k. A.	k. A.		

(Fortsetzung)

Tabelle 79 (Fortsetzung): SF-36 (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert zum Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende (SE)	mittlere Änderung verglichen zum Studienbeginn <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)	Behandlungsunterschied p-Wert	
						vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>							
<b>Nemeroff 2007</b>							
Subskala „Allgemeine Gesundheit“							
Venlafaxin IR 75–225 mg	84	k. A.	18,8 (4,5) <sup>e</sup>	k. A.	k. A.		p = 0,666 <sup>f</sup>
Fluoxetin 20–60 mg	87	k. A.	19,1 (3,8) <sup>e</sup>	k. A.	k. A.		
Placebo	81	k. A.	18,5 (4,1) <sup>e</sup>	k. A.	k. A.		
Subskala „Vitalität“							
Venlafaxin IR 75–225 mg	84	k. A.	13,3 (4,8) <sup>e</sup>	k. A.	k. A.		p = 0,263 <sup>f</sup>
Fluoxetin 20–60 mg	87	k. A.	12,6 (4,2) <sup>e</sup>	k. A.	k. A.		
Placebo	81	k. A.	12,2 (5,0) <sup>e</sup>	k. A.	k. A.		
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>							
<b>Corya 2006</b>							
Summenscore „Psychische Gesundheit“							
Venlafaxin 75–375 mg	39	55,8 (28)	59,7 (28) <sup>e</sup>	3,9 (22,2)	k. A.		> 0,500
Fluoxetin 25 oder 50 mg	41	62,8 (27)	67 (24,1) <sup>e</sup>	4,2 (23,8)	k. A.		
Summenscore „Körperliche Gesundheit“							
Venlafaxin 75–375 mg	39	23,8 (17,7)	34,4 (23,7) <sup>e</sup>	10,6 (21,3)	k. A.		> 0,500
Fluoxetin 25 oder 50 mg	41	21,7 (15,6)	32,8 (24,2) <sup>e</sup>	11,1 (23)	k. A.		
Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“							
Venlafaxin 75–375 mg	39	50,8 (25)	52,2 (24,1) <sup>e</sup>	1,4 (17,9)	k. A.		0,147
Fluoxetin 25 oder 50 mg	41	46,1 (20,4)	53,3 (23,8) <sup>e</sup>	7,2 (18,4)	k. A.		
Subskala „Körperliche Rollenfunktion“							
Venlafaxin 75–375 mg	39	33,6 (16,1)	48,2 (20,4) <sup>e</sup>	14,6 (20,1)	k. A.		0,213
Fluoxetin 25 oder 50 mg	41	32 (15,9)	40,8 (23,7) <sup>e</sup>	8,8 (22,5)	k. A.		
Subskala „Körperliche Schmerzen“							
Venlafaxin 75–375 mg	39	68,8 (28,9)	71,7 (29,8) <sup>e</sup>	2,9 (18,6)	k. A.		> 0,500
Fluoxetin 25 oder 50 mg	41	70,1 (28)	74,3 (25,9) <sup>e</sup>	4,1 (25,9)	k. A.		
Subskala „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“							
Venlafaxin 75–375 mg	39	50,6 (44,2)	63,5 (38,4) <sup>e</sup>	12,8 (37,6)	k. A.		> 0,500
Fluoxetin 25 oder 50 mg	41	50 (44)	55,5 (43,8) <sup>e</sup>	5,5 (53,5)	k. A.		

(Fortsetzung)

Tabelle 79 (Fortsetzung): SF-36 (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert zum Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende (SE)	mittlere Änderung verglichen zum Studienbeginn <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)	Behandlungsunterschied p-Wert	
						vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
Subskala „Vitalität“							
Venlafaxin 75–375 mg	39	39,7 (20,5)	52,9 (28,5) <sup>e</sup>	13,1 (24,2)	k. A.		> 0,500
Fluoxetin 25 oder 50 mg	41	31,7 (24,1)	43 (30,4) <sup>e</sup>	11,3 (28,8)	k. A.		
Subskala „Soziale Funktionsfähigkeit“							
Venlafaxin 75–375 mg	39	17,9 (30,4)	41 (40) <sup>e</sup>	23,1 (47,2)	k. A.		> 0,500
Fluoxetin 25 oder 50 mg	41	16,3 (27)	39 (41,4) <sup>e</sup>	22,8 (44,4)	k. A.		
Subskala „Emotionale Rollenfunktion“							
Venlafaxin 75–375 mg	39	24,8 (8,1)	33,6 (12,6) <sup>e</sup>	8,8 (12,1)	k. A.		> 0,500
Fluoxetin 25 oder 50 mg	41	22,5 (9,8)	29,7 (14,2) <sup>e</sup>	7,1 (14,5)	k. A.		
Subskala „Psychisches Wohlbefinden“							
Venlafaxin 75–375 mg	39	47 (13,4)	46,5 (12,2) <sup>e</sup>	-0,5 (7)	k. A.		> 0,500
Fluoxetin 25 oder 50 mg	41	47,8 (12)	48,3 (9,9) <sup>e</sup>	0,5 (9,8)	k. A.		
<b>ältere Patienten</b>							
<b>Trick 2004<sup>g</sup></b>							
Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“							
Venlafaxin IR 75 mg	25	56,6 (4,9) <sup>h</sup>	58,8 (5,9)	k. A.	k. A.		n. s.
Dosulepin 75 mg	29	54,9 (3,8) <sup>h</sup>	60,7 (4,9)	k. A.	k. A.		
Subskala „Körperliche Rollenfunktion“							
Venlafaxin IR 75 mg	25	36,2 (6,4) <sup>h</sup>	49,0 (8,8)	k. A.	k. A.		n. s.
Dosulepin 75 mg	29	27,5 (6,1) <sup>h</sup>	58,6 (7,9)	k. A.	k. A.		
Subskala „Emotionale Rollenfunktion“							
Venlafaxin IR 75 mg	25	23,4 (5,6) <sup>h</sup>	52,0 (8,8)	k. A.	k. A.		n. s.
Dosulepin 75 mg	29	27,5 (5,2) <sup>h</sup>	67,8 (7,1)	k. A.	k. A.		
Subskala „Soziale Funktionsfähigkeit“							
Venlafaxin IR 75 mg	25	49,7 (1,8) <sup>h</sup>	44,9 (1,2)	k. A.	k. A.		n. s.
Dosulepin 75 mg	29	48,3 (1,7) <sup>h</sup>	45,6 (1,2)	k. A.	k. A.		
Subskala „Psychisches Wohlbefinden“							
Venlafaxin IR 75 mg	25	45,1 (3,1) <sup>h</sup>	74,3 (3,2)	k. A.	k. A.		n. s.
Dosulepin 75 mg	29	41,3 (2,6) <sup>h</sup>	65,6 (3,1)	k. A.	k. A.		

(Fortsetzung)

Tabelle 79 (Fortsetzung): SF-36 (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert zum Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende (SE)	mittlere Änderung verglichen zum Studienbeginn <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)	Behandlungsunterschied p-Wert	
						vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
Subskala „Vitalität“							
Venlafaxin IR 75 mg	25	29,3 (3,3) <sup>h</sup>	60,4 (4,0)	k. A.	k. A.		n. s.
Dosulepin 75 mg	29	30,5 (2,9) <sup>h</sup>	48,9 (4,1)	k. A.	k. A.		
Subskala „Körperliche Schmerzen“							
Venlafaxin IR 75 mg	25	64,0 (4,4) <sup>h</sup>	69,8 (5,4)	k. A.	k. A.		n. s.
Dosulepin 75 mg	29	60,0 (4,9) <sup>h</sup>	67,8 (5,1)	k. A.	k. A.		
Subskala „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“							
Venlafaxin IR 75 mg	25	56,8 (3,1) <sup>h</sup>	68,7 (3,3)	k. A.	k. A.		n. s.
Dosulepin 75 mg	29	46,5 (3,6) <sup>h</sup>	59,5 (4,0)	k. A.	k. A.		
<b>Rezidivprophylaxe</b>							
<b>Keller 2007b Genesungsphase B</b>							
Summenscore „Psychische Gesundheit“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	k. A.	47,6 <sup>d</sup> (1,8)	k. A.	k. A.	0,002	
Placebo	40	k. A.	39,2 <sup>d</sup> (1,9)	k. A.	k. A.		
Summenscore „Körperliche Gesundheit“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	k. A.	51,8 <sup>d</sup> (1,1)	k. A.	k. A.	0,959	
Placebo	40	k. A.	51,9 <sup>d</sup> (1,1)	k. A.	k. A.		
Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	k. A.	86,2 <sup>d</sup> (2,7)	k. A.	k. A.	0,706	
Placebo	40	k. A.	84,8 <sup>d</sup> (2,8)	k. A.	k. A.		
Subskala „Körperliche Rollenfunktion“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	k. A.	74,2 <sup>d</sup> (4,9)	k. A.	k. A.	0,240	
Placebo	40	k. A.	65,8 <sup>d</sup> (5,2)	k. A.	k. A.		
Subskala „Körperliche Schmerzen“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	k. A.	77,4 <sup>d</sup> (3,2)	k. A.	k. A.	0,192	
Placebo	40	k. A.	71,2 <sup>d</sup> (3,4)	k. A.	k. A.		
Subskala „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	k. A.	73,0 <sup>d</sup> (2,3)	k. A.	k. A.	0,042	
Placebo	40	k. A.	65,9 <sup>d</sup> (2,5)	k. A.	k. A.		

(Fortsetzung)



Tabelle 79 (Fortsetzung): SF-36 (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Studien- ende (SE)	mittlere Änderung verglichen zum Studien- beginn <sup>b,c</sup>	Behandlungs- unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)	Behandlungs- unterschied p-Wert	
						vs. Placebo	vs. aktiven Kompa- rator
Subskala „Vitalität“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	k. A.	57,9 <sup>d</sup> (3,1)	k. A.	k. A.	0,024	
Placebo	40	k. A.	47,3 <sup>d</sup> (3,3)	k. A.	k. A.		
Subskala „Soziale Funktionsfähigkeit“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	k. A.	71,5 <sup>d</sup> (3,2)	k. A.	k. A.	0,073	
Placebo	40	k. A.	63,1 <sup>d</sup> (3,4)	k. A.	k. A.		
Subskala „Emotionale Rollenfunktion“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	k. A.	80,2 <sup>d</sup> (6,0)	k. A.	k. A.	0,007	
Placebo	40	k. A.	55,8 <sup>d</sup> (6,4)	k. A.	k. A.		
<b>Kocsis 2007 Genesungsphase A</b>							
Summenscore „Psychische Gesundheit“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	k. A.	44,5 <sup>d</sup> (1,3)	k. A.	k. A.	0,020	
Placebo	129	k. A.	40,5 <sup>d</sup> (1,3)	k. A.	k. A.		
Summenscore „Körperliche Gesundheit“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	k. A.	52,6 <sup>d</sup> (0,8)	k. A.	k. A.	0,490	
Placebo	129	k. A.	53,3 <sup>d</sup> (0,8)	k. A.	k. A.		
Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	k. A.	85,5 <sup>d</sup> (1,5)	k. A.	k. A.	0,200	
Placebo	129	k. A.	83,2 <sup>d</sup> (1,6)	k. A.	k. A.		
Subskala „Körperliche Rollenfunktion“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	k. A.	76,2 (3,8)	k. A.	k. A.	0,142	
Placebo	129	k. A.	69,0 (3,8)	k. A.	k. A.		
Subskala „Körperliche Schmerzen“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	k. A.	75,1 <sup>d</sup> (2,1)	k. A.	k. A.	0,866	
Placebo	129	k. A.	74,6 <sup>d</sup> (2,2)	k. A.	k. A.		
Subskala „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	k. A.	72,7 <sup>d</sup> (1,5)	k. A.	k. A.	0,440	
Placebo	129	k. A.	71,0 <sup>d</sup> (1,6)	k. A.	k. A.		

(Fortsetzung)

Tabelle 79 (Fortsetzung): SF-36 (Venlafaxin)

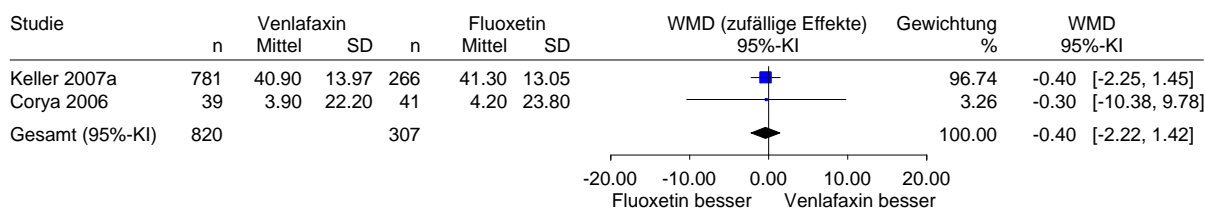
Studie	N <sup>a</sup>	Wert zum Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende (SE)	mittlere Änderung verglichen zum Studienbeginn <sup>b,c</sup>	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)	Behandlungsunterschied p-Wert	
						vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
Subskala „Vitalität“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	k. A.	51,3 <sup>d</sup> (2,1)	k. A.	k. A.	0,321	
Placebo	129	k. A.	48,4 <sup>d</sup> (2,2)	k. A.	k. A.		
Subskala „Soziale Funktionsfähigkeit“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	k. A.	70,7 <sup>d</sup> (2,0)	k. A.	k. A.	0,443	
Placebo	129	k. A.	68,6 <sup>d</sup> (2,1)	k. A.	k. A.		
Subskala „Emotionale Rollenfunktion“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	k. A.	73,2 <sup>d</sup> (4,1)	k. A.	k. A.	0,010	
Placebo	129	k. A.	58,5 <sup>d</sup> (4,4)	k. A.	k. A.		
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Zahl der Patienten in der Auswertung  b: Positive Veränderungswerte bezeichnen eine Verbesserung der Lebensqualität.  c: LOCF  d: Adjustierte Werte (LS means)  e: SD  f: Vergleich aller Gruppen  g: Trick: Endscores für die Completer-Population; die Werte zu Studienbeginn sind für 38 / 40 Teilnehmer angegeben.  h: SE  ER: extended release, IR: immediate release, k. A.: keine Angaben; n. s.: nicht signifikant, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, LS: least square, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SF-36: Short-Form-36, vs.: versus</p>							

## Ergebnisse der Meta-Analysen – SF-36

Abbildung 109 und Abbildung 110 zeigen die Meta-Analysen zum SF-36. Es wurden folgende Meta-Analysen berechnet:

- 2 Analysen vs. Fluoxetin (beide Summenscores)

SF-36 (Psychische Gesundheit), Change from Baseline und Endpunkt  
Venlafaxin vs. Fluoxetin

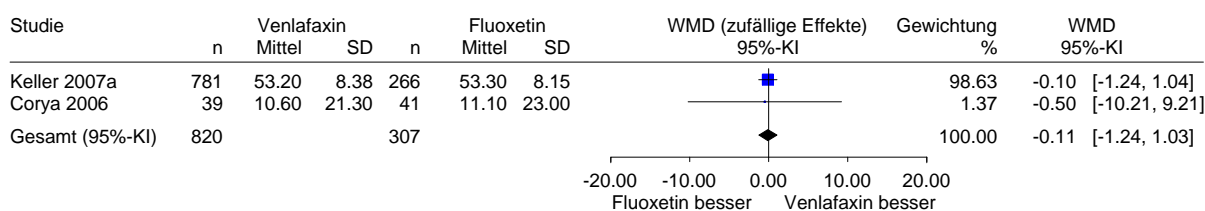


Heterogenität:  $Q=0$ ,  $df=1$  ( $p=0.985$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.43 ( $p=0.669$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 109: Meta-Analyse SF-36, Summenscore psychische Gesundheit, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SF-36: Short-Form-36, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

SF-36 (Körperliche Gesundheit), Change from Baseline und Endpunkt  
Venlafaxin vs. Fluoxetin



Heterogenität:  $Q=0.01$ ,  $df=1$  ( $p=0.936$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.18 ( $p=0.855$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 110: Meta-Analyse SF-36, Summenscore körperliche Gesundheit, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SF-36: Short-Form-36, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Die Analysen beider Summenscores (psychische und körperliche Gesundheit) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Venlafaxin und Fluoxetin. Beide Resultate basierten auf einer homogenen Datenlage.

Für die betrachteten Studien, welche Ergebnisse für die beiden Summenscores psychische und körperliche Gesundheit lieferten, ließen die zum Teil limitiert berichteten Subskalen keine klaren Muster erkennen. Es ergaben sich jedoch zumeist nicht statistisch signifikante Unterschiede. Auf eine ausführlichere Beschreibung der einzelnen Subskalen pro Studie wird verzichtet.

Damit blieb der Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo für den Summenscore psychische Gesundheit in der Rezidivprophylaxe der Depression unklar. Es ergab sich kein Beleg für einen Nutzen. Der Placebovergleich für den Summenscore körperliche Gesundheit in der Rezidivprophylaxe der Depression erbrachte keinen Beleg für einen Nutzen.

Ein Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Fluoxetin wurde für beide Summenscores nicht belegt. Auch der Vergleich in der „Langzeit“-Akuttherapie mit älteren Patienten zeigte keinen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Dosulepin bezogen auf die 8 Subskalen.

### QLDS (Quality of Life in Depression Scale)

In 2 Studien wurden QLDS-Daten erhoben und berichtet (siehe Tabelle 78). Es handelte sich um eine aktivkontrollierte Akutstudie mit therapieresistenten Patienten (Komparator Fluoxetin) sowie eine aktivkontrollierte „Langzeit“-Akutstudie über 26 Wochen mit älteren Patienten (Komparator Dosulepin).

Für eine detaillierte Beschreibung der QLDS siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 80: QLDS (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Studienende (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studien- beginn(SD) <sup>b</sup>	Behandlungs- unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)	Behandlungs- unterschied p-Wert
<b>Akutstudien</b>						
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>						
Corya 2006						
Venlafaxin	34	18,94 (6,62)	13,5 (9,49)	-5,44 (7,57)	k. A.	> 0,500
Fluoxetin	37	22,43 (7,66)	17,38 (11)	-5,05 (9,48)		
<b>ältere Patienten</b>						
Trick 2004						
Venlafaxin IR	38	12,48 (1,31)	3,40 (1,39)	k. A.	k. A.	n. s.
Dosulepin	41	12,37 (1,24)	4,28 (1,15)	k. A.		
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>						
a: Zahl der Patienten in der Auswertung						
b: negative Änderungen = Verbesserung der Lebensqualität						
k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, n. s.: nicht signifikant, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SD: Standardabweichung,						

Tabelle 80 ermöglicht einen Überblick über die Daten der einzelnen Studien. Im Ergebnis lieferten beide Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Fluoxetin bzw. Dosulepin. Hierbei waren in beiden Studien abnehmende Scores und damit eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu verzeichnen.

Zusammenfassend ergab sich aus den Daten der QLDS kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Fluoxetin in der Akuttherapie therapieresistenter Patienten. Ein

Zusatznutzen von Dosulepin in der „Langzeit“-Akuttherapie älterer Patienten wurde ebenfalls nicht belegt.

### **Q-LES-Q (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire)**

Tabelle 78 zeigt 6 Studien, in denen Q-LES-Q-Daten erhoben und berichtet wurden. Dies waren 2 aktiv- und placebokontrollierte Studien mit Bupropion als Komparator sowie 4 aktivkontrollierte Studien mit den Vergleichssubstanzen Escitalopram, Fluoxetin und Sertralin. Außerdem wurden Daten aus 2 Phasen der Rezidivprophylaxe berichtet. Dies betraf eine Studie, die auch schon im Akutstudienpool enthalten war. In diesen Langzeitphasen fand ein Vergleich von Venlafaxin und Placebo statt.

Für eine detaillierte Beschreibung des Q-LES-Q siehe Anhang E. Eine Zunahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

### **Ergebnisse der Einzelstudien – Q-LES-Q**

Tabelle 81 ermöglicht einen Überblick über die Daten der einzelnen Studien. Die Darstellung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle.

Es ist zu erwähnen, dass der Q-LES-Q bei 2 Studien als primärer Ergebnisparameter definiert war (Sir 2005, Shelton 2006).

Zwei Studien konnten nicht in die Meta-Analyse integriert werden:

Bielski 2004 lieferte zwar relevante Daten für den Vergleich von Venlafaxin und Escitalopram, es war jedoch unklar, ob die Angaben Absolutwerte oder Prozente der maximal erreichbaren Scores darstellten. Daher war keine sicher vergleichbare Datenbasis mit den anderen Studien gegeben. Im Ergebnis lieferte diese Studie einen nicht statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Substanzen.

Die Studie zur Rezidivprophylaxe mit ihren 2 Studienphasen Keller 2007b und Kocsis 2007 konnte nicht gepoolt werden. Wiederum wurden hier nur die Ergebnisse von Kocsis 2007 betrachtet, um die Studienpopulation nur einmal zu berücksichtigen. Kocsis 2007 berichtete einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo. Auch hier wurde für eine Einschätzung der Relevanz des Gruppenunterschieds Cohen's d berechnet. In einer Interpretation des Cohen's d wird eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen als kleiner Effekt benannt [62]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag mit 0,34 (95 %-KI [0,09; 0,58]) somit im Bereich eines kleinen Effekts. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls erreichte allerdings den Wert von 0,2 nicht, weshalb die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte.

Tabelle 81: Q-LES-Q (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn <sup>b</sup> [% des Max.score]	Wert zum Studien- ende <sup>b</sup> [% des Max.score]	mittlere Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>c,d</sup> (SD)	Behandlungs- unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)	Behandlungs- unterschied p-Wert
<b>Akutstudien</b>						
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>						
Bielski 2004 <sup>e</sup>						
Venlafaxin XR 225 mg	98	43,4 (9,0)	n. g.	9,9 (11,1)	n. g.	„n. s.“
Escitalopram 20 mg	97	43,0 (8,6)	n. g.	12,8 (11,4)		
Keller 2007a (Akutphase)						
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	n. g.	55,6 (0,5) <sup>f</sup>	n. g.	n. g.	0,660
Fluoxetin 20–60 mg	266	n. g.	55,9 (0,7) <sup>f</sup>	n. g.	n. g.	
Shelton 2006						
Venlafaxin ER 75–225 mg	76	0,51 <sup>g</sup> (0,08)	0,67 <sup>g</sup> (0,12)	0,16 (n. g.)	n. g.	„n. s.“
Sertralin 50–150 mg	82	0,53 <sup>g</sup> (0,10)	0,69 <sup>g</sup> (0,12)	0,16 (n. g.)		
Sir 2005						
Venlafaxin XR 75–225 mg	84	52,7 (11,2) <sup>h</sup>	71,7 (13,9)	17,5 (1,79) <sup>f</sup>	0,7 (-3,7; 5,1)	0,74
Sertraline 50–150 mg	79	55,3 (9,4) <sup>h</sup>	73,4 (12,7)	16,8 (1,77) <sup>f</sup>		
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>						
AK130939 <sup>i</sup>						
Venlafaxin XR 75–150 mg	169	32,0 (12,6)	58,2 (20,9)	24,0 (1,5) <sup>f</sup>	5,7 (1,6; 9,7) <sup>j</sup>	0,006 <sup>j</sup>
Bupropion XL 150–300 mg	187	31,7 (12,2)	54,2 (19,8)	21,5 (1,4) <sup>f</sup>	3,2 (-0,8; 7,1) <sup>j</sup>	0,113 <sup>j</sup>
Placebo	167	30,7 (11,7)	51,0 (20,7)	18,3 (1,5) <sup>f</sup>		
WXL101497 <sup>i</sup>						
Venlafaxin XR 75–150 mg	177	35,3 (12,2)	57,0 (18,6)	21,1 (1,3) <sup>f</sup>	5,0 (1,6; 8,4) <sup>j</sup>	0,004 <sup>j</sup>
Bupropion XL 150–300 mg	174	33,1 (11,4)	56,0 (18,4)	21,9 (1,3) <sup>f</sup>	5,8 (2,4; 9,2) <sup>j</sup>	< 0,001 <sup>j</sup>
Placebo	192	32,6 (12,1)	50,0 (18,4)	16,1 (1,3) <sup>f</sup>		
<b>Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)</b>						
Keller 2007b						
Genesungsphase B						
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	n. g.	74,7 (2,1) <sup>f</sup>	n. g.	n. g.	0,013
Placebo	40	n. g.	66,9 (2,2) <sup>f</sup>	n. g.	n. g.	
Kocsis 2007						
Genesungsphase A						
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	n. g.	72,3 (1,3) <sup>f</sup>	n. g.	n. g.	0,004
Placebo	129	n. g.	67,3 (1,3) <sup>f</sup>	n. g.	n. g.	

(Fortsetzung)

Tabelle 81 (Fortsetzung): Q-LES-Q (Venlafaxin)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.*

a: Zahl der Patienten in der Auswertung  
 b: Mittelwert in Prozent (Anteil der maximal erreichbaren Scores) (Standardabweichung)  
 c: Positive Veränderungswerte bezeichnen eine Verbesserung der Lebensqualität  
 d: LOCF  
 e: Unklar, ob die Angaben Absolutwerte oder Prozente der maximal erreichbaren Scores darstellen  
 f: Least-Square mean (Standardfehler)  
 g: Originalangaben (Anteil eines Maximalwertes von 1). Mit 100 multipliziert, ergäbe sich eine konsistente Maßgröße mit den anderen Studien in der Tabelle.  
 h: Studienbeginn-Angaben für die randomisierten Patienten  
 i: In dieser Studie wurden die Werte für die Subskala „Generelle Aktivität“ berichtet. Diese entspricht dem Gesamtscore der Kurzversion des Fragebogens.  
 j: Versus Placebo  
 KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, n. g.: nicht genannt / berichtet, n. s.: nicht signifikant, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus, ER / XL / XR: extended release

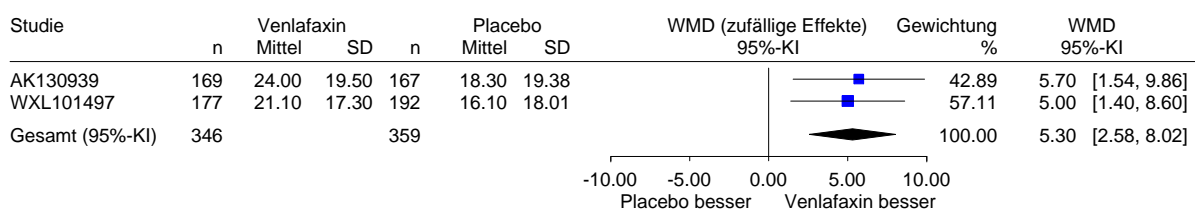
### Ergebnisse der Meta-Analysen – Q-LES-Q

Abbildung 111 bis Abbildung 114 zeigen die Meta-Analysen zum Q-LES-Q. Es konnten folgende Meta-Analysen durchgeführt werden:

- eine Analyse vs. Placebo
- eine Analyse vs. SSRI
- 2 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz

Somit waren fast alle Einzelstudienresultate (bis auf die unter Ergebnisse der Einzelstudien beschriebenen) in Meta-Analysen enthalten.

Q-LES-Q, Change from Baseline  
Venlafaxin vs. Placebo

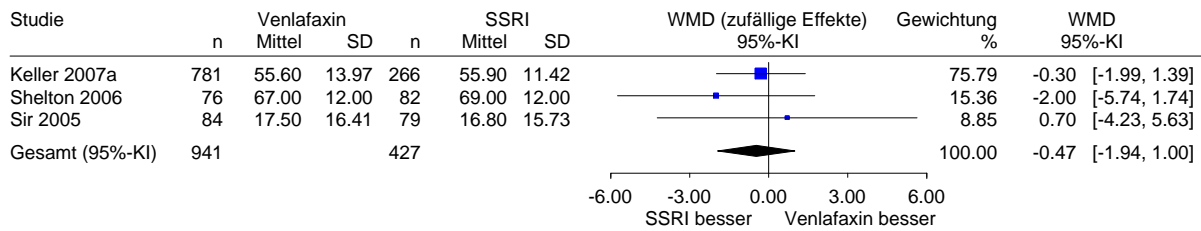


Heterogenität:  $Q=0.06$ ,  $df=1$  ( $p=0.803$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score= $3.82$  ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 111: Meta-Analyse Q-LES-Q, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Q-LES-Q, Change from Baseline und Endpunkt  
Venlafaxin vs. SSRI

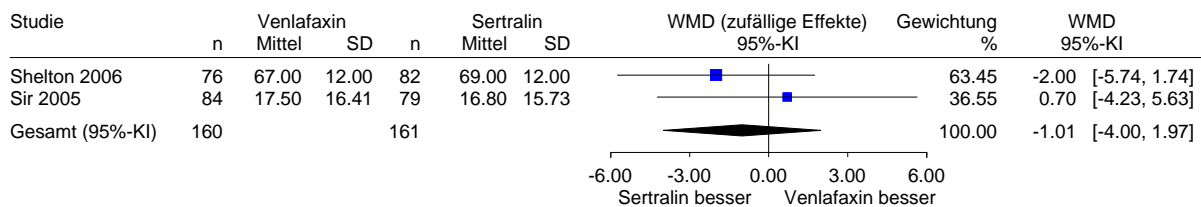


Heterogenität:  $Q=0.9$ ,  $df=2$  ( $p=0.639$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.63 ( $p=0.528$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 112: Meta-Analyse Q-LES-Q, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, SD: Standardabweichung, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Q-LES-Q, Change from Baseline und Endpunkt  
Venlafaxin vs. Sertralin

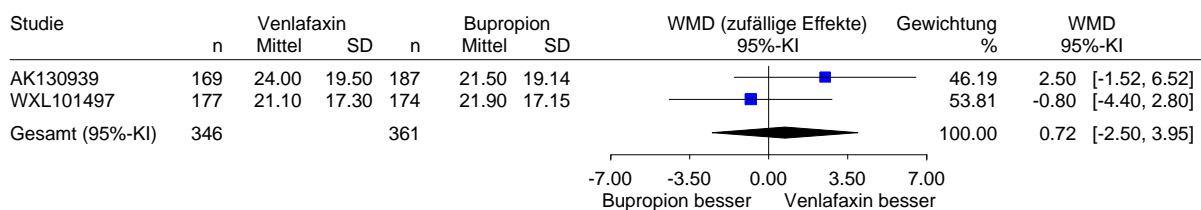


Heterogenität:  $Q=0.73$ ,  $df=1$  ( $p=0.393$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.67 ( $p=0.506$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 113: Meta-Analyse Q-LES-Q, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Q-LES-Q, Change from Baseline  
Venlafaxin vs. Bupropion



Heterogenität:  $Q=1.43$ ,  $df=1$  ( $p=0.231$ ),  $I^2=30.3\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.44 ( $p=0.660$ ),  $\tau^2=1.650$

Abbildung 114: Meta-Analyse Q-LES-Q, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Die Meta-Analysen des Q-LES-Q zeigten im Vergleich von Venlafaxin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin (siehe Abbildung 111). Da aus der Literatur keine Anhaltspunkte zur Bewertung der Relevanz ersichtlich waren, wurde auch



hier Cohen's d berechnet. Eine Interpretation des Cohen's d benennt eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen als kleinen Effekt [62]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag bei den gepoolten Studien mit 0,29 (95 %-KI [0,14; 0,44]) somit im Bereich eines kleinen Effekts. Hierbei lag die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb von 0,2. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse SSRI ergab, ebenso wie der Vergleich zur Einzelsubstanz Sertralin, keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 112 und Abbildung 113). Eine Studie war zwar im Gesamtpool SSRI enthalten, konnte aber keiner Einzelsubstanzanalyse zugeführt werden. Der Vergleich von Fluoxetin und Venlafaxin bei Keller 2007a ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Auch im Vergleich zu Bupropion wurde kein statistisch signifikantes Resultat erreicht (Abbildung 114).

Somit blieb der Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo für die Q-LES-Q in der Akuttherapie der Depression unklar und es gab keinen Beleg für einen Nutzen. Auch in der Langzeittherapie zur Rezidivprophylaxe blieb der Nutzen gegenüber Placebo unklar, daher ergab sich ebenfalls kein Beleg für einen Nutzen. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse SSRI sowie mit den Einzelsubstanzen Escitalopram, Sertralin, Fluoxetin und Bupropion zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin in der Akuttherapie.

### **GLF (General Life Functioning Scale)**

Wie Tabelle 78 zu entnehmen ist, wurden in 2 Studien zur Akuttherapie GLF-Daten erhoben. Für eine der beiden Studien waren Daten vorhanden. Hierbei handelte es sich um eine aktiv- und placebokontrollierte Studie mit dem Komparator Fluoxetin.

Für eine detaillierte Beschreibung der GLF siehe Anhang E. Eine Zunahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

In 2 weiteren Studien (Schatzberg 2006, GMA-016-CSR) war die Verwendung der GLF zwar benannt, jedoch bestanden Inkonsistenzen in der Beschreibung von Lebensqualitätsskalen (siehe Betrachtung weiter unten zu „Weitere Quality of Life Questionnaires“).

Tabelle 82: GLF (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn	Wert zum Endpunkt <sup>b,c</sup>	Behandlungs- unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)	Behandlungs- unterschied p-Wert
<b>Akutstudien</b>					
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>					
<i>Nemeroff 2007</i>					
Venlafaxin IR 75–225 mg	84	k. A.	55,7 (11,0)	k. A.	0,002 <sup>d</sup> / 0,033 <sup>e</sup>
Fluoxetin 20–60 mg	87	k. A.	52,8 (9,8)	k. A.	0,293 <sup>f</sup>
Placebo	81	k. A.	50,9 (11,5)	k. A.	
<i>0600C1-402-US-CA-CSR-48579</i>					
Venlafaxin ER 75–300mg	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Sertralin 50–200mg	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>					
a: Zahl der Patienten in der Auswertung					
b: Positive Veränderungswerte bezeichnen eine Verbesserung der Lebensqualität.					
c: Mittelwert (Standardabweichung)					
d : vs. Placebo (Venlafaxin besser)					
e: vs. Fluoxetin (Venlafaxin besser)					
f: vs. Placebo					
ER: extended release, GLF: General Life Functioning Scale, IR: immediate release, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, vs. versus					

Bei Nemeroff 2007 zeigten sich statistisch signifikant bessere GLF-Scores zu Studienende in der Venlafaxin-Gruppe im Vergleich zu Placebo und im Vergleich zu Fluoxetin. Aus der Literatur waren keine Anhaltspunkte zur Bewertung der Relevanz ersichtlich. Es wurde Cohen's d berechnet. Eine Interpretation des Cohen's d benennt eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen als kleinen Effekt [62]. Die Effektgrößen gemessen in Standardabweichungen lagen für den Vergleich gegenüber Placebo bzw. Fluoxetin mit 0,43 (95 %-KI [0,12; 0,74]) bzw. 0,28 (95 %-KI [-0,02; 0,58]) somit im Bereich eines kleinen bis mittleren Effekts. Hierbei lag die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb von 0,2. Damit konnte die Relevanz der vorliegenden Effekte nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Zusammenfassend blieb der Nutzen bzw. Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo bzw. Fluoxetin anhand der Daten der GLF in der Akuttherapie unklar und es gab keinen Beleg für einen Nutzen bzw. Zusatznutzen.

### Weitere QoL-Questionnaires (Quality of Life Questionnaires)

Bezogen auf die Beschreibung von Lebensqualitätsdaten ergaben sich Inkonsistenzen, die im Folgenden aufgeführt werden. Die betroffenen Studien sind in Tabelle 78 mit Fußnoten

markiert. Lebensqualitätsdaten zu diesen Studien wurden nicht berücksichtigt bzw. waren nicht vorhanden (siehe unten).

Für einige Studien wurde zwar die Erhebung von Lebensqualitätsdaten beschrieben, die verwendeten Skalen wurden jedoch nicht weiter spezifiziert und es wurden keine Daten berichtet.

Für 2 Studien (GMA-016-CSR, Schatzberg 2006) wurden inkonsistente Angaben zu den jeweils verwendeten Lebensqualitätsskalen gemacht. Es wurden jeweils an verschiedenen Stellen der Studienberichte unterschiedliche Skalensets beschrieben, die auch Skalen zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus und der Kognition als QoL-Daten ankündigten (MMSE, IADL, PSMS). Lediglich für eine der beiden Studien lagen hierbei p-Werte für 5 nicht näher bezeichnete Lebensqualitätsfragebögen vor. Da keine weiteren Angaben vorhanden waren, wurden diese 2 Studien im Bereich gesundheitsbezogener Lebensqualität, aber auch Kognition und soziales Funktionsniveau nicht berücksichtigt.

### **Gesamtergebnis für gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Daten zum Einfluss auf gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand SF-36, QLDS, Q-LES-Q und GLF) wurden in 9 Studien erhoben und berichtet.

Die Studie zur Rezidivprophylaxe berichtete einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo für den Summenscore psychische Gesundheit des SF-36, dessen Relevanz jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte. Für den SF-36 Summenscore körperliche Gesundheit ergab sich ein nicht statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich von Venlafaxin und Placebo. Damit blieb der Nutzen von Venlafaxin für den Summenscore psychische Gesundheit unklar. Es zeigte sich somit kein Beleg für einen Nutzen. Für den Summenscore körperliche Gesundheit in der Rezidivprophylaxe der Depression ergab sich aus dem Vergleich zu Placebo ebenfalls kein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin. Die Meta-Analysen beider Summenscores (psychische und körperliche Gesundheit) im Vergleich zu Fluoxetin ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede und somit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin. Auch der Vergleich in der „Langzeit“-Akuttherapie mit älteren Patienten zeigte keinen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Dosulepin bezogen auf die 8 Subskalen (nicht statistisch signifikante Ergebnisse).

Für die QLDS lieferten die 2 relevanten Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Fluoxetin bzw. Dosulepin, weshalb sich zusammenfassend kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Fluoxetin in der Akuttherapie therapieresistenter Patienten und gegenüber Dosulepin in der „Langzeit“-Akuttherapie älterer Patienten ergab.

Die Meta-Analysen des Q-LES-Q zeigten im Vergleich von Venlafaxin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin, dessen Relevanz jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte. Der Nutzen blieb daher unklar und war nicht belegt. Die Studie zur Rezidivprophylaxe berichtete einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo, dessen Relevanz jedoch ebenfalls nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte. Daher blieb auch hier der Nutzen unklar und es lag kein Beleg für einen Nutzen vor. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse SSRI ergab ebenso wie der Vergleich zu den Einzelsubstanzen Escitalopram, Sertralin, Fluoxetin und Bupropion keinen statistisch signifikanten Unterschied und damit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin in der Akuttherapie.

Für die GLF zeigten sich in einer Studie statistisch signifikant bessere Scores in der Venlafaxin-Gruppe zum Endpunkt im Vergleich zu Placebo und im Vergleich zu Fluoxetin. Die Relevanz der Effekte konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Somit blieb der Nutzen bzw. Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo bzw. Fluoxetin anhand der Daten der GLF in der Akuttherapie unklar. Es ergab sich kein Beleg für einen Nutzen bzw. Zusatznutzen.

Zusammenfassend blieb der Nutzen von Venlafaxin für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl in der Therapie zur Rezidivprophylaxe als auch in der Akuttherapie der Depression unklar und daher ergab sich kein Beleg für einen Nutzen.

Ein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Akuttherapie wurde nicht beobachtet. Hierbei lagen Vergleiche gegenüber der Wirkstoffklasse SSRI und gegenüber den Einzelsubstanzen Escitalopram, Sertralin, Fluoxetin, Dosulepin (ältere Patienten über 26 Wochen) und Bupropion vor.

### 5.3.2.8 Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit

Zur Beurteilung des Therapieziels Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus wurden die in Tabelle 83 dargestellten Skalen berücksichtigt.

Tabelle 83: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – soziales Funktionsniveau (Venlafaxin)

	Soziales Funktionsniveau			
	EWPS	SAS(-SR)	WPAI	SDS
<b>Akutstudien</b>				
<b>lediglich placebokontrolliert</b>				
Cunningham 1997	-	-	-	-
Khan 1998	-	-	-	-
Mendels 1993	-	-	-	-
Rudolph 1998	-	-	-	-
Schweizer 1994 <sup>a</sup>	-	-	-	-
Thase 1997	-	-	-	-
0600C1-217-US-CSR-45150	-	-	-	-
600A-303-US <sup>a</sup>	-	-	-	-
0600A1-343-GMR-25304 <sup>a</sup>	-	-	-	-
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642 <sup>a</sup>	-	-	-	-
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>				
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>				
<b>Fluoxetin</b>				
Nemeroff 2007	-	-	-	-
Rudolph 1999	-	-	-	-
Silverstone 1999	-	-	-	-
0600A1-372-US GMR-32822	-	-	-	-
GMA-016-CSR	-	-	-	-
<b>Paroxetin</b>				
0600B-367-EU GMR-25782	-	-	-	-
<b>Sertralin</b>				
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	-	-	(■)	-
<b>Vergleichssubstanz kombinierter 5-HT-NA-Rückaufnahmehemmer</b>				
<b>Imipramin</b>				
Lecrubier 1997	-	●	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 83 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – soziales Funktionsniveau (Venlafaxin)

	Soziales Funktionsniveau			
	EWPS	SAS(-SR)	WPAI	SDS
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver DA-Rückaufnahmeinhibitor</b>				
Bupropion				
AK130939	-	-	-	•
WXL101497	-	-	-	•
<b>Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen</b>				
Trazodon				
Cunningham 1994	-	-	-	-
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>				
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor</b>				
Clomipramin				
Samuelian 1998	-	-	-	-
0600A-326-GMR-20004	-	-	-	-
Escitalopram				
Bielski 2004	-	-	-	-
Montgomery 2004b	-	-	-	-
Fluoxetin				
Alves 1999	-	-	-	-
Clerc 1994	-	-	-	-
Costa e Silva 1998	-	-	-	-
Dierick 1996	-	-	-	-
Keller 2007a 0600B-100469 GMA CSR 64337: Akutphase	-	•	-	-
Tylee 1997	-	-	-	-
Tzanakaki 2000	-	-	-	-
600A-332-US-GMR-21989	-	-	-	-
600A-654-AU	-	-	-	-
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	-	-	-	-
Fluvoxamin				
0600A1-347-FR-NE-CSR	-	-	-	-
Paroxetin				
McPartlin 1998	-	-	-	-
0600A1-349-NE-UK-CSR	-	-	-	-
0600-428-IT-SDC-3993	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 83 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – soziales Funktionsniveau (Venlafaxin)

	Soziales Funktionsniveau			
	EWPS	SAS(-SR)	WPAI	SDS
Sertralin				
Mehtonen 2000	-	-	-	-
Shelton 2006	-	-	-	-
Sir 2005	•	-	-	-
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver NA-Rückaufnahmehemmer</b>				
Maprotilin				
0600A-321-GMR-18105	-	-	-	-
<b>Vergleichssubstanz kombinierter 5-HT-NA-Rückaufnahmehemmer</b>				
Amitriptylin				
Gentil 2000	-	-	-	-
Sauer 2003	-	-	-	-
Zhang 2000	-	-	-	-
Imipramin				
Benkert 1996	-	-	-	-
<b>Vergleichssubstanz Monoaminoxidasehemmer</b>				
Moclobemid				
0600A1_351_GE-CSR_43127	-	-	-	-
<b>Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen</b>				
Agomelatin				
Kennedy 2008	-	-	-	-
Lemoine 2007	-	-	-	-
Mirtazapin				
Benkert 2006	-	-	-	-
<b>spezielle Fragestellungen</b>				
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>				
Corya 2006	-	-	-	-
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>				
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>				
Citalopram				
0600B-671-UK	-	-	-	-
<b>ältere Patienten</b>				
<b>lediglich placebokontrolliert</b>				
De Vasconcelos Cunha 2007	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 83 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – soziales Funktionsniveau (Venlafaxin)

	Soziales Funktionsniveau			
	EWPS	SAS(-SR)	WPAI	SDS
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>				
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>				
Fluoxetin				
Schatzberg 2006	-	-	-	-
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>				
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>				
Citalopram				
Allard 2004	-	-	-	-
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver NA-Rückaufnahmehemmer</b>				
Nortriptylin				
Kok 2007	-	-	-	-
<b>Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen</b>				
Dosulepin				
Mahapatra 1997	-	-	-	-
Trick 2004	-	-	-	-
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer und andere Wirkmechanismen</b>				
Clomipramin / Trazodon				
Smeraldi 1998	-	-	-	-
<b>Rückfallprävention (Langzeittherapie)</b>				
Simon 2004	-	-	-	-
<b>Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)</b>				
Keller 2007b <i>0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase B)</i>	-	●	-	-
Kocsis 2007 <i>0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase A)</i>	-	●	-	-
Montgomery 2004a	-	-	-	-
<p>■: Die Angaben stammen hauptsächlich aus Studienberichten der Hersteller.                      (●): Daten erhoben aber nicht berichtet                      ●: Daten berichtet                      a: Studie ist aktiv- und placebokontrolliert, die aktive Vergleichssubstanz wurde jedoch nach deutschem Zulassungsstatus überdosiert und wird in der vorliegenden Analyse nicht betrachtet.                      EWPS: Endicott Work Productivity Scale, SAS-SR: Social Adjustment Scale-Self-Report, SDS: Sheehan Disability Scale, WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</p>				



### EWPS (Endicott Work Productivity Scale)

In einer Studie wurden EWPS-Daten erhoben und berichtet (Tabelle 83). Die zugrunde liegende Studie war aktivkontrolliert (Komparator Sertralin). Für eine detaillierte Beschreibung der EWPS siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 84: EWPS (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn <sup>b</sup>	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>c</sup>	Behandlungs- unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)	Behandlungs- unterschied p-Wert
<b>Akutstudien</b>					
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>					
Sir 2005					
Venlafaxin XR 75–225 mg	29	41,2 (20,3)	-17,9 (3,08)	4,2 (-3,9; 12)	0,31
Sertraline 50–150 mg	30	40,1 (15,9)	-22,0 (2,97)		
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Mittelwert (Standardabweichung) c: LOCF, least squares mean change und Standardfehler EWPS: Endicott Work Productivity Scale, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, vs.: versus					

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und Sertralin in der Verbesserung der subjektiven Arbeitsproduktivität war nicht erkennbar. In beiden Studiengruppen verbesserte sich der Score nach 8 Wochen.

Somit ergab sich für die Akuttherapie kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Sertralin.

### SAS-SR (Social Adjustment Scale-Self-Report)

Wie Tabelle 83 zu entnehmen ist, wurden in 2 Studien SAS-SR-Daten erhoben und berichtet. Es handelte sich hierbei um eine aktiv- und placebokontrollierte Studie mit Imipramin als Komparator und um die Akut- und Genesungsphasen einer Langzeitstudie (in der Akutphase vs. Fluoxetin, in den Genesungsphasen vs. Placebo). Für eine detaillierte Beschreibung der SAS-SR siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 85: SAS-SR (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Studienbeginn (SE)	Mittelwert bei Behandlungsende (SE)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)	Behandlungsunterschied p-Wert	
					vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
<b>Akutstudien</b>						
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>						
Keller 2007a (Akutphase)						
Venlafaxin ER 75–300 mg	748	2,69 (0,02)	2,00 (0,02)	k. A.		0,554
Fluoxetin 20–60 mg	259	2,70 (0,03)	1,98 (0,03)	k. A.		
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>						
Lecrubier 1997						
Venlafaxin 75–150mg	77	2,3 (0,6) <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	„signifikant“ <sup>cc</sup>	„signifikant“ <sup>cc</sup>
Imipramin 75–150mg	74	2,3 (0,5) <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	
Placebo	76	2,3 (0,5) <sup>b</sup>	k. A.	k. A.		
<b>Rezidivprophylaxe (Langzeitstudien)</b>						
Keller 2007b (Genesungsphase B)						
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	k. A.	1,79 (0,06)	k. A.	0,036	
Placebo	40	k. A.	1,99 (0,07)			
Kocsis 2007 (Genesungsphase A)						
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	k. A.	1,86 (0,04)	k. A.	0,006	
Placebo	129	k. A.	2,01 (0,04)			
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>						
a: Zahl der Patienten in der Auswertung						
b: SD						
c: Vorteil für Venlafaxin						
ER: extended release, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, n. s.: nicht signifikant, SAS-SR: Social Adjustment Scale-Self-Report, SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler, vs.: versus						

Für die Akuttherapie ergab sich bei Keller 2007a zwar eine Verbesserung des Funktionsniveaus anhand niedrigerer Werte zu Studienende, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und Fluoxetin wurde jedoch nicht beobachtet. Lecrubier

berichtete zwar statistisch signifikante Vorteile von Venlafaxin gegenüber Imipramin und Placebo. Dies konnte jedoch nicht anhand von Werten nachvollzogen werden. Damit konnte die Relevanz der vorliegenden Effekte nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Für die Langzeittherapie zur Rezidivprophylaxe mit ihren 2 Studienphasen Keller 2007b und Kocsis 2007 wurden hier nur die Ergebnisse von Kocsis 2007 betrachtet, um die Studienpopulation nur einmal zu berücksichtigen. Kocsis 2007 berichtete einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo. Aus der Literatur ergaben sich keine Anhaltspunkte zur Bewertung der Relevanz der SAS, daher wurde auch hier Cohen's d berechnet. Eine Interpretation des Cohen's d benennt eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen als kleinen Effekt [62]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag mit -0,33 (95 %-KI [-0,58; -0,08]) somit im Bereich eines kleinen Effekts. Hierbei erreichte die obere Grenze des Konfidenzintervalls den Wert von -0,2 nicht. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Zusammenfassend blieb der Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo anhand der Daten zur SAS-SR für die Akuttherapie und die Rezidivprophylaxe unklar und es gab keinen Beleg für einen Nutzen. Ebenso blieb der Zusatznutzen gegenüber Imipramin unklar und wurde nicht belegt. Es zeigte sich ebenfalls kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Fluoxetin in der Akuttherapie.

### **WPAI (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire)**

In einer Studie (0600C1-402-US-CA-CSR-48579) wurden WPAI-Daten erhoben. Es wurden allerdings keinerlei Daten berichtet (Tabelle 83). Für eine detaillierte Beschreibung des WPAI siehe Anhang E.

### **SDS (Sheehan Disability Scale)**

Anhand von Tabelle 83 ist nachzuvollziehen, dass in 2 Studien SDS-Daten erhoben wurden. Beide Studien waren placebo- und aktivkontrolliert gegenüber Bupropion. Für eine detaillierte Beschreibung der SDS siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bedeutet eine Verbesserung der Symptomatik.

### **Ergebnisse der Einzelstudien – SDS-Gesamtscore**

Tabelle 86 liefert einen Überblick über die Daten der Einzelstudien. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle.

Tabelle 86: SDS (Venlafaxin)

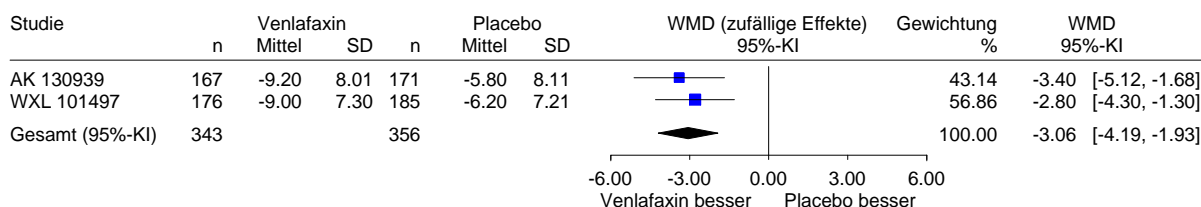
Kontrolle	N <sup>a</sup>	Wert zum Studienbeginn (SD)	Wert bei Studienende (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn (SE)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert
Studie					
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>					
<i>AK130939</i>					
Venlafaxin XR 75–150 mg	167	20,8 (4,96)	11,0 (8,69)	-9,2 (0,62) <sup>b</sup>	-3,3 (-5,0; -1,7); < 0,001 <sup>c</sup>
Bupropion XL 150–300 mg	188	20,7 (5,16)	12,5 (8,27)	-7,8 (0,6) <sup>b</sup>	-2,0 (-3,6; -0,4); 0,013 <sup>c</sup>
Placebo	171	21 (4,89)	14,5 (8,63)	-5,8 (0,62) <sup>b</sup>	
<i>WXL101497</i>					
Venlafaxin XR 75–150 mg	176	20 (5,3)	10,5 (7,73)	-9 (0,55) <sup>b</sup>	-2,7 (-4,1; -1,3); < 0,001 <sup>c</sup>
Bupropion XL 150–300 mg	174	20,4 (4,64)	11,5 (7,98)	-8,4 (0,54) <sup>b</sup>	-2,2 (-3,6; -0,7); 0,003 <sup>c</sup>
Placebo	185	20 (4,8)	13,3 (7,62)	-6,2 (0,53) <sup>b</sup>	
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>					
a: Zahl der Patienten in der Auswertung					
b: Adjustierte Werte (LS means)					
c: Unterschied zu Placebo					
KI: Konfidenzintervall, LS: least square, SD: Standardabweichung, SDS: Sheehan Disability Scale, SE: Standardfehler, XL / XR: extended release					

## Ergebnisse der Meta-Analysen – SDS-Gesamtscore

Die Meta-Analysen zum SDS-Gesamtscore sind Abbildung 115 und Abbildung 116 zu entnehmen. Folgende Meta-Analysen waren anhand der gegebenen Studiendaten durchführbar:

- eine Analyse vs. Placebo
- eine Analyse vs. Bupropion

SDS, Change from Baseline  
Venlafaxin vs. Placebo

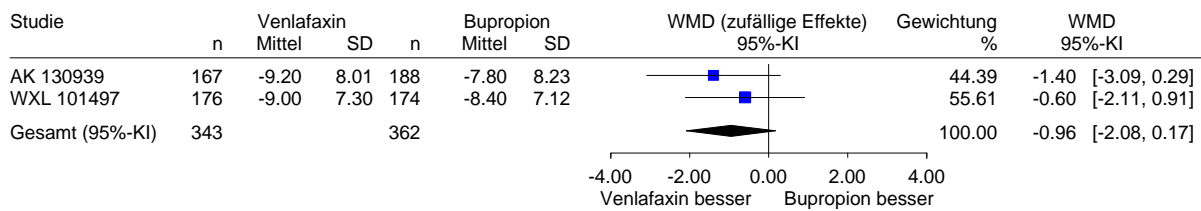


Heterogenität: Q=0.27, df=1 (p=0.606), I<sup>2</sup>=0%  
Gesamteffekt: Z Score=-5.31 (p=0.000), tau<sup>2</sup>=0.000

### Abbildung 115: Meta-Analyse SDS-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SDS: Sheehan Disability Scale, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

SDS, Change from Baseline  
Venlafaxin vs. Bupropion



Heterogenität:  $Q=0.48$ ,  $df=1$  ( $p=0.489$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.66 ( $p=0.097$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 116: Meta-Analyse SDS-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SDS: Sheehan Disability Scale, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Die Meta-Analyse im Vergleich von Venlafaxin und Placebo zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin (Abbildung 115). Die Berechnung des Cohen's d ergab eine Effektgröße gemessen in Standardabweichungen, die bei -0,40 (95 %-KI [-0,55; -0,25]) lag. Damit befanden sich der Schätzer sowie die obere Grenze des Konfidenzintervalls im Bereich eines kleinen Effekts (0,2 bis 0,5 Standardabweichungen [62]). Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war somit auszugehen.

Der Vergleich von Venlafaxin und Bupropion (Abbildung 116) zeigte hingegen keinen statistisch signifikanten Unterschied bei numerisch besseren Ergebnissen für Venlafaxin.

Somit ergab sich für die SDS in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin. Der Vergleich von Venlafaxin mit Bupropion zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin.

### Weitere Skalen zum sozialen Funktionsniveau

In 2 weiteren Studien war die Verwendung von Skalen zum sozialen Funktionsniveau (IADL / PSMS) zwar benannt, jedoch bestanden Inkonsistenzen zur Beschreibung von Lebensqualitätsskalen (siehe 5.3.2.7).

### Gesamtergebnis für soziales Funktionsniveau

Daten zum Einfluss auf das soziale Funktionsniveau (gemessen anhand EWPS, SAS-SR und / oder SDS) wurden in 5 Studien erhoben und berichtet.

Für die EWPS zeigte sich in einer Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und Sertralin in der Verbesserung der subjektiven Arbeitsproduktivität. Somit ergab sich für die Akuttherapie kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Sertralin.

Für die SAS-SR ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und Fluoxetin. Zwar wurden statistisch signifikante Vorteile von Venlafaxin gegenüber Imipramin und Placebo berichtet, aufgrund fehlender Werte blieb die Relevanz des Effekts jedoch unsicher. Für die Langzeittherapie zur Rezidivprophylaxe wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo berichtet, dessen Relevanz jedoch auch nicht sicher einschätzbar war. Zusammenfassend blieb der Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo anhand der Daten zur SAS-SR für die Akuttherapie und die Rezidivprophylaxe unklar und es ergab sich kein Beleg für einen Nutzen. Ebenso blieb der Zusatznutzen gegenüber Imipramin unklar und wurde damit nicht belegt. Es zeigte sich ebenfalls kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Fluoxetin.

Für die SDS zeigte die Meta-Analyse im Vergleich von Venlafaxin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin. Von einer Relevanz des Effekts war hierbei auszugehen. Der Vergleich von Venlafaxin und Bupropion erbrachte hingegen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Somit ergab sich für die SDS in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin. Der Vergleich von Venlafaxin mit Bupropion zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin.

Zusammenfassend ergab sich hinsichtlich des Einflusses auf das soziale Funktionsniveau ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo in der ambulanten Akuttherapie der Depression („Kurzzeit“-Akutstudien). Es ist zu beachten, dass der Beleg für einen Nutzen anhand der Daten zur SDS zustande kam, einer Skala, die zur Bewertung des allgemeinen sozialen Funktionsniveaus dient. Die Ergebnisse zur SAS-SR konnten wegen fehlender Daten nicht abschließend interpretiert werden konnten. Der Nutzen blieb unklar und war nicht belegt. Auch für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo in der Rezidivprophylaxe blieb der Nutzen unklar, daher ergab sich kein Beleg für einen Nutzen. Im Vergleich zu den Einzelsubstanzen Fluoxetin, Sertralin und Bupropion in der Akuttherapie ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin. Der Zusatznutzen gegenüber Imipramin blieb unklar und war damit nicht belegt.

### **5.3.2.9 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Zur Beurteilung des Therapieziels Verringerung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden unerwünschte Ereignisse und die in Tabelle 87 dargestellten Skalen berücksichtigt. Die Sortierung der Studien nach Komparatorwirkstoffklassen und Darstellung mehrerer Publikationen zu einer Studie getrennt bietet einen Überblick der verfügbaren Daten.

Für die vorliegende Auswertung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in den Studien, die Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Studienabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen herangezogen. Als weitere relevante Themenbereiche wurden sexuelle Dysfunktion und Bluthochdruck betrachtet. Die verschiedenen Parameter werden im Folgenden in eigenen Kapiteln dargestellt. Eine darüber hinausgehende Betrachtung unerwünschter Arzneimittelwirkungen erfolgte nicht.

Tabelle 87: Übersicht Zielparameter unerwünschte Ereignisse und patientenrelevante Skalen zu sexueller Dysfunktion (Venlafaxin)

	UEs	Sexuelle Dysfunktion	
		ASEX	CSFQ
<b>Akutstudien</b>			
<b>lediglich placebokontrolliert</b>			
Cunningham 1997	●	-	-
Khan 1998	●	-	-
Mendels 1993	●	-	-
Rudolph 1998	●	-	-
Schweizer 1994 <sup>a</sup>	●	-	-
Thase 1997	●	-	-
0600C1-217-US-CSR-45150	■	-	-
600A-303-US <sup>a</sup>	■	-	-
0600A1-343-GMR-25304 <sup>a</sup>	■	-	-
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642 <sup>a</sup>	■	-	-
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>			
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>			
Fluoxetin			
Nemeroff 2007	●	-	-
Rudolph 1999	●	-	-
Silverstone 1999	●	-	-
0600A1-372-US GMR-32822	■	-	-
GMA-016-CSR	■	-	-
Paroxetin			
0600B-367-EU GMR-25782	■	-	-
Sertralin			
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	■	-	-
<b>Vergleichssubstanz kombinierter 5-HT-NA-Rückaufnahmehemmer</b>			
Imipramin			
Lecrubier 1997	●	-	-

(Fortsetzung)



Tabelle 87 (Fortsetzung): Übersicht Zielparameter unerwünschte Ereignisse und patientenrelevante Skalen zu sexueller Dysfunktion (Venlafaxin)

	UEs	Sexuelle Dysfunktion	
		ASEX	CSFQ
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver DA-Rückaufnahmehemmer</b>			
Bupropion			
AK130939	■	-	●
WXL101497	■	-	●
<b>Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen</b>			
Trazodon			
Cunningham 1994	●	-	-
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>			
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>			
Clomipramin			
Samuelian 1998	●	-	-
0600A-326-GMR-20004	■	-	-
Escitalopram			
Bielski 2004	●	-	-
Montgomery 2004b	●	-	-
Fluoxetin			
Alves 1999	●	-	-
Clerc 1994	●	-	-
Costa e Silva 1998	●	-	-
Dierick 1996	●	-	-
Keller 2007a 0600B-100469 GMA CSR 64337: Akutphase	●	-	-
Tylee 1997	●	-	-
Tzanakaki 2000	●	-	-
600A-332-US-GMR-21989	■	-	-
600A-654-AU	■	-	-
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	■	-	-
Fluvoxamin			
0600A1-347-FR-NE-CSR	■	-	-
Paroxetin			
McPartlin 1998	●	-	-
0600A1-349-NE-UK-CSR	■	-	-
0600-428-IT-SDC-3993	■	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 87 (Fortsetzung): Übersicht Zielparameter unerwünschte Ereignisse und patientenrelevante Skalen zu sexueller Dysfunktion (Venlafaxin)

	UEs	Sexuelle Dysfunktion	
		ASEX	CSFQ
Sertralin			
Mehtonen 2000	●	-	-
Shelton 2006	●	-	-
Sir 2005	●	-	-
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver NA-Rückaufnahmeinhibitor</b>			
Maprotilin			
0600A-321-GMR-18105	■	-	-
<b>Vergleichssubstanz kombinierter 5-HT-NA-Rückaufnahmeinhibitor</b>			
Amitriptylin			
Gentil 2000	●	-	-
Sauer 2003	●	-	-
Zhang 2000	●	-	-
Imipramin			
Benkert 1996	●	-	-
<b>Vergleichssubstanz Monoaminoxidasehemmer</b>			
Moclobemid			
0600A1_351_GE-CSR_43127	■	-	-
<b>Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen</b>			
Agomelatin			
Kennedy 2008	●	-	-
Lemoine 2007	●	-	-
Mirtazapin			
Benkert 2006	●	-	-
<b>spezielle Fragestellungen</b>			
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>			
Corya 2006	●	■	-
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>			
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor</b>			
Citalopram			
0600B-671-UK	■	-	-
<b>ältere Patienten</b>			
<b>lediglich placebokontrolliert</b>			
De Vasconcelos Cunha 2007	●	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 87 (Fortsetzung): Übersicht Zielparameter unerwünschte Ereignisse und patientenrelevante Skalen zu sexueller Dysfunktion (Venlafaxin)

	UEs	Sexuelle Dysfunktion	
		ASEX	CSFQ
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>			
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor</b>			
Fluoxetin			
Schatzberg 2006	●	-	-
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>			
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor</b>			
Citalopram			
Allard 2004	●	-	-
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver NA-Rückaufnahmeinhibitor</b>			
Nortriptylin			
Kok 2007	●	-	-
<b>Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen</b>			
Dosulepin			
Mahapatra 1997	●	-	-
Trick 2004	●	-	-
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor und andere Wirkmechanismen</b>			
Clomipramin / Trazodon			
Smeraldi 1998	●	-	-
<b>Rückfallprävention (Langzeittherapie)</b>			
Simon 2004	●	-	-
<b>Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)</b>			
Keller 2007b 0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase B)	●	-	-
Kocsis 2007 0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase A)	●	-	-
Montgomery 2004a	●	-	-
<p>■: Die Angaben stammen hauptsächlich aus Studienberichten der Hersteller.                      (●): Daten erhoben aber nicht berichtet                      ●: Daten berichtet                      a: Studie ist aktiv- und placebokontrolliert, die aktive Vergleichssubstanz wurde jedoch nach deutschem Zulassungsstatus überdosiert und wird in der vorliegenden Analyse nicht betrachtet.                      ASEX: Arizona Sexual Experience Questionnaire, CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire, UEs: Unerwünschte Ereignisse</p>			

#### **5.3.2.9.1 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse**

Tabelle 88 fasst die Ergebnisse zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Studienabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen zusammen. Bei der Erfassung der Daten wurde davon ausgegangen, dass es sich um Patientenzahlen und nicht um Ereigniszahlen handelt, selbst wenn dies in den Quelldaten nicht immer explizit spezifiziert wurde.

Tabelle 88: Unerwünschte Ereignisse (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse N (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%) <sup>b</sup>
<b>Akutstudien</b>				
<b>lediglich placebokontrolliert</b>				
Cunningham 1997				
Venlafaxin XR 75–150 mg	97	n. g.	5 (5) <sup>c</sup>	12 (12)
Venlafaxin IR 75–150 mg	96	n. g.	8 (8) <sup>c</sup>	15 (16)
Placebo	100	n. g.	2 (2) <sup>c</sup>	4 (4)
Khan 1998				
Venlafaxin 75 mg	96 <sup>d</sup>	89 (93)	7 (7) <sup>c</sup>	24 (25)
Venlafaxin 150 mg	96 <sup>d</sup>	90 (94)	5 (5) <sup>c</sup>	19 (20)
Venlafaxin 200 mg	94 <sup>d</sup>	91 (97)	8 (9) <sup>c</sup>	26 (28)
Placebo	98 <sup>d</sup>	76 (78)	0	6 (6)
Mendels 1993				
Venlafaxin 50–75 mg	76	68 (89) <sup>c</sup>	5 (7) <sup>c</sup>	9 (12)
Venlafaxin 150–200 mg	79	71 (90) <sup>c</sup>	6 (8) <sup>c</sup>	10 (13)
Placebo	78	64 (87) <sup>c</sup>	4 (5) <sup>c</sup>	7 (9)
Rudolph 1998				
Venlafaxin 75 mg	89	79 (89)	<i>gesamt: 1</i>	15 (17)
Venlafaxin 225 mg	89	80 (90)		23 (26)
Venlafaxin 375 mg	88	83 (94)		29 (33)
Placebo	92	72 (78)		6 (7)
Schweizer 1994				
Venlafaxin 75–225 mg	73	63 (86)	3(4) <sup>e</sup>	12 (16)
Placebo	78	64 (82)	1 (1) <sup>e</sup>	4 (5)
Thase 1997				
Venlafaxin XR 75–225 mg	95	n. g.	6 (6) <sup>c</sup>	11(12)
Placebo	102	n. g.	11 (11) <sup>c</sup>	9 (9)
0600C1-217-US-CSR-45150				
Venlafaxin ER 75–225 mg	132	120 (91) <sup>f</sup>	5 (4) <sup>c</sup>	9 (7) <sup>g</sup>
Placebo	97	91 (94) <sup>f</sup>	1 (1) <sup>c</sup>	13 (10) <sup>g</sup>
600A-303-US				
Venlafaxin 75–225 mg	79	72 (91)	2 (3) <sup>c</sup>	16 (20)
Placebo	80	59 (74)	0 (0) <sup>c</sup>	3 (4)
0600A1-343-GMR-25304				
Venlafaxin 150 mg	69 <sup>d</sup>	66 (96)	1 (1) <sup>c</sup>	12 (17)
Venlafaxin 225 mg	70 <sup>d</sup>	65 (93)	3 (4) <sup>c</sup>	14 (20)
Placebo	71 <sup>d</sup>	65 (92)	0 (0) <sup>c</sup>	4 (6)
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642				
Venlafaxin 225–375 mg	180	164 (93)	7 (4)	24 (14)
Placebo	68	53 (80)	10 (15)	9 (14)

(Fortsetzung)

Tabelle 88 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse N (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <sup>b</sup> N (%)
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>				
Alves 1999				
Venlafaxin 75–150 mg	40	22 (56)	n. g.	3 (7)
Fluoxetin 20–40 mg	47	24 (51)	n. g.	1 (2)
Benkert 1996				
Venlafaxin 150 mg	85	59 (69) <sup>h</sup>	n. g.	8 (9)
Imipramin 200 mg	82	62 (76) <sup>h</sup>	n. g.	10 (12)
Benkert 2006				
Venlafaxin XR 225 mg	n. g.	n. g.	n. g.	29 (n. g.)
Mirtazapin ODT 45 mg	n. g.	n. g.	n. g.	22 (n. g.)
Bielski 2004				
Venlafaxin XR 225 mg	100	n. g. (85)	n. g.	16 (16)
Escitalopram 20 mg	98	n. g. (68)	n. g.	4 (4)
Clerc 1994				
Venlafaxin 200 mg	34	15 (44)	n. g. <sup>i</sup>	3 (9) <sup>j</sup>
Fluoxetin 40 mg	34	17 (50)	n. g. <sup>i</sup>	7 (21) <sup>j</sup>
Costa e Silva 1998				
Venlafaxin 75–150 mg	196	n. g. (69)	n. g.	14 (7)
Fluoxetin 20–40 mg	186	n. g. (65)	n. g.	7 (4)
Dierick 1996				
Venlafaxin 75–150 mg	153	96 (63)	8 (5) <sup>c</sup>	21 (14)
Fluoxetin 20 mg	161	90 (56)	8 (5) <sup>c</sup>	14 (9)
Gentil 2000				
Venlafaxin 75–150 mg	57 <sup>d</sup>	n. g. (67)	n. g.	6 (10)
Amitriptylin 75–150 mg	59 <sup>d</sup>	n. g. (86)	n. g.	3 (5)
Keller 2007a (Akutphase)				
Venlafaxin ER 75–300 mg	821	504 (61)	16 (2) <sup>c</sup>	72 (9) <sup>g</sup>
Fluoxetin 20–60 mg	275	145 (53)	13 (5) <sup>c</sup>	22 (8) <sup>g</sup>
Kennedy 2008				
Venlafaxin XR 150 mg	140	n. g.	n. g.	n. g. (9)
Agomelatin 50 mg	137	n. g.	n. g.	n. g. (2)
Lemoine 2007				
Venlafaxin 75–150 mg	168	96 (57)	n. g. <sup>r</sup>	22 (13)
Agomelatin 25–50 mg	166	85 (51)	n. g. <sup>r</sup>	7 (4)
p-Wert vs. Agomelatin		0,276 <sup>p</sup>		
McPartlin 1998				
Venlafaxin XR 75 mg	183	n. g. <sup>k</sup>	n. g.	22 (12)
Paroxetin 20 mg	178	n. g. <sup>k</sup>	n. g.	29 (16)
Mehtonen 2000				
Venlafaxin 75–150 mg	75	n. g.	n. g.	12 (16)
Sertralin 50–100 mg	72	n. g.	n. g.	5 (7)

(Fortsetzung)

Tabelle 88 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse N (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <sup>b</sup> N (%)
Montgomery 2004b				
Venlafaxin 75–150 mg	145	n. g. (71)	n. g.	n. g. (11)
Escitalopram 10–20 mg	148	n. g. (67)	n. g.	n. g. (8)
Samuelian 1998				
Venlafaxin 50–150 mg	52	43 (83)	8 (15) <sup>c</sup>	13 (25)
Clomipramin 50–150 mg	50	44 (88)	3 (6) <sup>c</sup>	13 (26)
Sauer 2003				
Venlafaxin ER 75–150 mg	80	56 (71)	n. g.	10 <sup>g</sup> (13) <sup>c</sup>
Amitriptylin ER 75–150 mg	80	63 (82)	n. g.	9 <sup>g</sup> (12) <sup>c</sup>
Shelton 2006				
Venlafaxin ER 75–225 mg	78	59 (79)	n. g.	3 (4) <sup>c</sup>
Sertralin 50–150 mg	82	59 (80)	n. g.	1 (1) <sup>c</sup>
Sir 2005				
Venlafaxin 75–225 mg	84	n. g.	3 (4) <sup>c</sup>	5 (6)
Sertralin 50–150 mg	79	n. g.	1 (1) <sup>c</sup>	3 (4)
Tylee 1997				
Venlafaxin 75 mg	171	138 (81)	n. g.	36 (21)
Fluoxetin 20 mg	170	122 (72)	n. g.	24 (14)
Tzanakaki 2000				
Venlafaxin 75–225 mg	55	n. g. (49)	n. g.	3 (5)
Fluoxetin 20–60 mg	54	n. g. (46)	n. g.	5 (9)
Zhang 2000				
Venlafaxin max. 300 mg	20	n. g.	n. g.	keine
Amitriptylin max. 300 mg	20	n. g.	n. g.	keine
0600A-321-GMR-18105				
Venlafaxin 25–150 mg	64	30 (47)	1 (2) <sup>c</sup>	1 (2)
Maprotilin 25–150 mg	65	36 (55)	5 (8) <sup>c</sup>	7 (11)
0600A-326-GMR-20004				
Venlafaxin bis 225 mg	60	42 (70)	4 (7)	9 (15)
Clomipramin bis 225 mg	61	52 (85)	1 (2)	7 (11)
0600A-332-US-GMR-21989				
Venlafaxin 50–225 mg	27 <sup>d</sup>	n. g.	0 (0)	8 (30)
Fluoxetin 20–40 mg	24 <sup>d</sup>	n. g.	1 (4)	2 (8)
0600A1-347-FR-NE-CSR				
Venlafaxin 150 mg (BID)	31	22 (71)	2 <sup>l</sup> (6) <sup>c</sup>	1 (3) <sup>g</sup>
Venlafaxin 150 mg (TID)	32	29 (91)	3 <sup>l</sup> (9) <sup>c</sup>	4 (13) <sup>g</sup>
Fluvoxamin 200 mg (BID)	29	24 (83)	2 <sup>l</sup> (7) <sup>c</sup>	3 (10) <sup>g</sup>
0600A1-349-NE-UK-CSR				
Venlafaxin 75–150 mg	82	70 (85)	5 <sup>l</sup> (6) <sup>c</sup>	17 (21)
Paroxetin 20–40 mg	85	74 (87)	2 <sup>l</sup> (2) <sup>c</sup>	8 (9)

(Fortsetzung)

Tabelle 88 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse N (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <sup>b</sup> N (%)
<i>0600A1_351_GE-CSR_43127</i>				
Venlafaxin 75–150 mg	69	23 (33)	0 (0) <sup>n</sup>	2 (3) <sup>g</sup>
Moclobemid 300–450 mg	73	24 (33)	0 (0) <sup>n</sup>	0 (0) <sup>g</sup>
p-Wert vs. Moclobemid		0,954 <sup>p</sup>		0,156 <sup>q</sup>
<i>0600-428-IT-SDC-3993</i>				
Venlafaxin XR 75 mg	58	15 (26)	1 (2) <sup>c</sup>	2 (3) <sup>g</sup>
Paroxetin 20 mg	56	15 (27)	0 (0) <sup>c</sup>	3 (5) <sup>g</sup>
<i>600A-654-AU</i>				
Venlafaxin 75–150 mg	131 <sup>m</sup>	128 (98)	n. g.	36 (27) <sup>g</sup>
Fluoxetin 20–40 mg	135 <sup>m</sup>	129 (96)	n. g.	17 (13) <sup>g</sup>
<i>TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156</i>				
Venlafaxin 75 mg	33	29 (88)	4 (12)	10 <sup>g</sup> (30) <sup>c</sup>
Fluoxetin 20 mg	33	26 (79)	2 (6)	9 <sup>g</sup> (27) <sup>c</sup>
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>				
<i>Cunningham 1994</i>				
Venlafaxin 75–200 mg	72	n. g.	4 (6) <sup>c</sup>	16 (22)
Trazodon 150–400 mg	77	n. g.	2 (3) <sup>c</sup>	18 (23)
Placebo	76	n. g.	4 (5) <sup>c</sup>	9 (12)
p-Wert vs. Trazodon			0,530 <sup>q</sup>	
<i>Leclubier 1997</i>				
Venlafaxin 75–150 mg	78	75 (96)	3 (4) <sup>c</sup>	11 (14)
Imipramin 75–150 mg	75	71 (95)	3 (4) <sup>c</sup>	10 (13)
Placebo	76	56 (74)	0 (0) <sup>c</sup>	4 (5)
<i>Nemeroff 2007</i>				
Venlafaxin IR 75–225 mg	102	93 (93)	1 (1) <sup>c</sup>	12 (12)
Fluoxetin 20–60 mg	104	89 (87)	1 (1) <sup>c</sup>	7 (7)
Placebo	102	85 (83)	1 (1) <sup>c</sup>	3 (3)
<i>Rudolph 1999</i>				
Venlafaxin XR 75–225 mg	100	n. g.	n. g.	6 <sup>g</sup> (6)
Fluoxetin 20–60 mg	103	n. g.	n. g.	9 <sup>g</sup> (9)
Placebo	98	n. g.	n. g.	1 <sup>g</sup> (1)
<i>Silverstone 1999</i>				
Venlafaxin IR 75–225 mg	128	123 (96)	9 (7) <sup>c</sup>	17 (13)
Fluoxetin 20–60 mg	121	115 (95)	7 (6) <sup>c</sup>	13 (11)
Placebo	119	109 (92)	8 (7) <sup>c</sup>	7 (6)
<i>AK130939</i>				
Venlafaxin XR 75–150 mg	198	137 (69)	3 (2)	15 (8)
Bupropion XL 150–300 mg	203	113 (56)	1 (1)	11 (5)
Placebo	187	121 (65)	1 (1)	12 (6)

(Fortsetzung)



Tabelle 88 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse (Venlafaxin)

Kontrolle	N <sup>a</sup>	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse N (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <sup>b</sup> N (%)
<i>WXL101497</i>				
Venlafaxin XR 75–150 mg	187	93 (50)	1 (1)	6 (3)
Bupropion XL 150–300 mg	187	88 (47)	1 (1)	7 (4)
Placebo	197	95 (48)	4 (2)	9 (5)
<i>0600B-367-EU GMR-25782</i>				
Venlafaxin 75 mg	83	n. g.	n. g. <sup>n</sup>	7 (8)
Venlafaxin 150 mg	82	n. g.	n. g. <sup>n</sup>	12 (15)
Paroxetin 20 mg	81	n. g.	n. g. <sup>n</sup>	9 (11)
Placebo	83	n. g.	n. g. <sup>n</sup>	5 (6)
<i>0600A1-372-US-GMR-32822</i>				
Venlafaxin 200–375 mg	156	152 (97)	11 (7)	21 (13) <sup>g</sup>
Fluoxetin 40–80 mg	158	144 (95)	10 (7)	11 (7) <sup>g</sup>
Placebo	153	134 (88)	9 (6)	3 (2) <sup>g</sup>
<i>0600C1-402-US-CA-CSR-48579</i>				
Venlafaxin ER 75–300 mg	295	272 (92) <sup>f</sup>	9 (3) <sup>c</sup>	36 (12)
Sertralin max 50–200 mg	293	268 (91) <sup>f</sup>	8 (3) <sup>c</sup>	36 (12)
Placebo	100	88 (88) <sup>f</sup>	2 (2) <sup>c</sup>	4 (4) <sup>g</sup>
<i>GMA-016-CSR</i>				
Venlafaxin 375 mg	95	87 (93)	4 (4)	10 (11)
Fluoxetin 80 mg	99	90 (91)	8 (8)	9 (9)
Placebo	95	85 (89)	5 (5)	9 (9)
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>				
<i>Corya 2006</i>				
Venlafaxin 75–375 mg	59	43 (73)	1 (2)	1 (2)
Fluoxetin 25 oder 50 mg	60	45 (75)	1 (2)	3 (5)
<i>0600B-671-UK</i>				
Venlafaxin ER 75–300 mg	200	n. g.	n. g.	10 (5) <sup>g</sup>
Citalopram 20–60 mg	206	n. g.	n. g.	9 (4) <sup>g</sup>
<b>ältere Patienten</b>				
<i>Allard 2004</i>				
Venlafaxin 75–150 mg	76	71 (93)	5 (7) <sup>c</sup>	6 (8) <sup>c</sup>
Citalopram 20–30 mg	75	71 (95)	3 (4) <sup>c</sup>	3 (4) <sup>c</sup>
p-Wert vs. Citalopram		0,806 <sup>d</sup>	0,532 <sup>d</sup>	0,329 <sup>d</sup>
<i>De Vasconcelos Cunha 2007</i>				
Venlafaxin IR 37,5–131,25 mg	14	13 (93) <sup>c</sup>	n. g.	2 (14) <sup>c,o</sup>
Placebo	17	7 (41) <sup>c</sup>	n. g.	3 (18) <sup>c,o</sup>
<i>Kok 2007</i>				
Venlafaxin ER 75–375 mg	40	36 (90) <sup>c</sup>	0 (0)	1 (3) <sup>c</sup>
Nortriptylin 75–200 mg	41	41 (100) <sup>c</sup>	0 (0)	3 (7) <sup>c</sup>
<i>Mahapatra 1997</i>				
Venlafaxin 50–150 mg	44	32 (73)	2 (5) <sup>c</sup>	5 (11)
Dosulepin 50–150 mg	48	32 (67)	3 (6) <sup>c</sup>	5 (10)

(Fortsetzung)

Tabelle 88 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse N (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <sup>b</sup> N (%)
<b>Studien mit älteren Patienten (Fortsetzung)</b>				
Schatzberg 2006				
Venlafaxin IR 75–225 mg	104	94 (92)	6 (6)	28 (27)
Fluoxetin 20–60 mg	100	94 (94)	3 (3)	19 (19)
Placebo	96	83 (86)	2 (2)	9 (9)
Smeraldi 1998				
Venlafaxin 75–150 mg	55	11 (20)	n. g.	3 (6)
Clomipramin 50–100 mg	58	16 (28)	n. g.	4 (7)
Trazodon 150–300 mg	57	21 (37)	n. g.	4 (7)
p-Wert Venlafaxin vs. Trazodon		0,049 <sup>p</sup>		
Trick 2004				
Venlafaxin IR 75 mg	45	n. g.	n. g.	17 (38)
Dosulepin 75 mg	43	n. g.	n. g.	14 (33)
p-Wert vs. Dosulepin				0,608 <sup>p</sup>
<b>Rückfallprävention</b>				
Simon 2004				
Venlafaxin XR 75–225 mg	161	n. g. (97)	9 (6) <sup>c</sup>	17 (11)
Placebo	157	n. g. (93)	4 (3) <sup>c</sup>	18 (11)
p-Wert vs. Placebo		0,126 <sup>d</sup>	0,226 <sup>d</sup>	0,796 <sup>p</sup>
<b>Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)</b>				
Keller 2007b (Genesungsphase B)				
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	15 (35)	2 (5) <sup>c</sup>	1 (2)
Placebo	40	13 (33)	2 (5) <sup>c</sup>	4 (10)
Kocsis 2007 (Genesungsphase A)				
Venlafaxin ER 75–300 mg	164	65 (49)	4 (2) <sup>c</sup>	4 (3)
Placebo	172	56 (41)	8 (5) <sup>c</sup>	11 (8)
Montgomery 2004a				
Venlafaxin IR 100–200 mg	112	n. g. (79)	13 (11)	10 (9)
Placebo	123	n. g. (80)	7 (6)	17 (14)

(Fortsetzung)

Tabelle 88 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse (Venlafaxin)

*Kursiv gedruckten Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.*

a: Zahl der randomisierten Patienten

b: Wenn nicht anders vermerkt, stammen die kursiv dargestellten Daten zu Studienabbruchern aus dem UE-Teil des Studienberichtes (Patienten, die UEs als primären oder sekundären Abbruchgrund angegeben haben). Bei Abweichungen zu Publikationsangaben wurden die Daten aus dem Studienbericht bevorzugt.

c: Prozent-Angabe berechnet

d: Patienten mit mindestens einer Studienmedikation-Dosis

e: *Die Darstellung hierzu in den Herstellerangaben ist nicht ganz eindeutig.*

f: *Gesamtrate der UEs > 3 %*

g: Daten aus Studienbericht aus dem Patientenfluss, Daten zu Abbruchraten im UE-Teil nicht vorhanden.

h: *In den Herstellerunterlagen werden abweichende Ergebnisse zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (Venlafaxin 66 [78 %], Imipramin 69 [84 %]) berichtet.*

i: *Die in den Herstellerunterlagen hierzu enthaltenen Angaben gehören offensichtlich zu einer anderen Studie, da über Ereignisse in einer Placebo-Gruppe berichtet wird.*

j: Alle Patienten, die UE als primärer und sekundärer Abbruchgrund angegeben haben („primary & secondary reason for discontinuation“)

k: In der Publikation wird angegeben, dass ungefähr 70 % der Patienten in jeder Gruppe unerwünschte Ereignisse hatten.

l: *Die Darstellung in den Zusatzinformationen ist nicht vollkommen eindeutig; es wurde angenommen, dass es sich bei den dargestellten Zahlen um die Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen handelte.*

m: N randomisiert n. g., Daten aus Messung zu Studienbeginn

n: Ein Todesfall während der Studie

o: Inkonsistenzen in der Publikation zwischen UE-Tabelle und den Angaben im Text: In der Tabelle wurden die Zahlen umgekehrt dargestellt: 3 bei Venlafaxin und 2 bei Placebo. Hier wurden die Daten aus dem Text als plausibler angenommen, da die UEs auch medizinisch genauer dargestellt waren. Auch bei der Gesamtrate stimmten die Zahlen nicht: Hier wurden im Text 15 % bzw 8 % UEs genannt.

p: Berechnung des IQWiG ( $\chi^2$  Test)

q: Berechnung des IQWiG (Chan-Test [78])

r: 1 Ereignis (Suizidversuch) pro Behandlungsgruppe wird angegeben, jedoch nicht als SUE spezifiziert.

BID: 2-mal täglich Dosierungsschema, IR: immediate release, n. g.: nicht genannt / berichtet, ODT: orally disintegrating tablets, TID: 3-mal täglich Dosierungsschema, UE: unerwünschtes Ereignis, XL / XR / ER: extended release

## **Ergebnisse der Einzelstudien – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse**

Tabelle 88 liefert einen vollständigen Überblick der Daten zu unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Die zusammenfassende Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt weiter unten.

### **Generelle Anmerkungen zur Interpretation der Daten:**

Die Beurteilung der (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse und Abbruchraten wurde in den Venlafaxinstudien durch die variierende und oft unvollständige Darstellung der Daten erschwert. Zum Beispiel ergaben sich zum Teil widersprüchliche oder unklare Angaben, teilweise wurde auch nur die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse > 3 % berichtet (siehe hierzu auch die Fußnoten von Tabelle 88). Diese Tatsache sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Andererseits handelte es sich hierbei häufig um einzelne

Studien und eine etwaige Inkonsistenz der Daten sollte durch die Integration in eine Meta-Analyse mit vielen Studien detektierbar sein.

Die dargestellten Daten aus den Studien zur Verhinderung von Rückfällen und Rezidiven sollten vor dem Hintergrund ihres Designs interpretiert werden. Zwar beinhalteten alle 3 Studien eine Titrierungsphase der Patienten, die in der jeweiligen Stabilisierungs- oder Genesungsphase zu Placebo randomisiert wurden, dennoch könnten etwaige Absetz- oder Entzugsphänomene in der Placebo-Gruppe zu einer Überschätzung von unerwünschten Ereignissen etc. geführt haben. Es wurde daher der Ansatz verfolgt, bei einer negativen Ergebnistendenz für Placebo nur eine eingeschränkte Interpretation durchzuführen. Eine solche Tendenz für die aktive Vergleichssubstanz Venlafaxin ist jedoch uneingeschränkt zu interpretieren und kann sogar als eher konservativ eingeschätzt werden, da ja der Effekt von Placebo hier eher überschätzt wird.

Einige Studienarme konnten für die Meta-Analyse nicht berücksichtigt werden:

Die placebokontrollierte Studie von Rudolph 1998 lieferte nur die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse über alle Arme. Eine Interpretation dieses Ergebnisses war damit nicht möglich. Ebenfalls unklar blieb das Ergebnis für die Mirtazapin-kontrollierte Studie Benkert 2006. Hier wurden zwar Abbruchraten in Prozent angegeben, es fehlte jedoch die Angabe einer Anzahl randomisierter Patienten, um die Prozentangaben in Relation zu setzen.

Drei weitere „Kurzzeit“-Akutstudien konnten, zum Teil auch nur für eine der 3 Zielgrößen, keiner Meta-Analyse zugeordnet werden. Hierbei wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede ermittelt:

- 0600A1\_351\_GE-CSR\_43127, Venlafaxin vs. Moclobemid (alle 3 Zielparameter, Nulleffekte für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)
- Cunningham 1994, Venlafaxin vs. Trazodon (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)
- Lemoine 2007, Venlafaxin vs. Agomelatin (unerwünschte Ereignisse)

Eine „Kurzzeit“-Akutstudie lieferte einen statistisch signifikanten Unterschied. Bei Smeraldi 1998 ergab sich aus dem Vergleich von Venlafaxin und Trazodon mit älteren Patienten ein Vorteil von Venlafaxin für unerwünschte Ereignisse.

Die beiden einzigen „Langzeit“-Akutstudien an älteren Patienten (6 Monate Studiendauer) Allard 2004 und Trick 2004 mit den jeweiligen Komparatoren Citalopram bzw. Dosulepin konnten ebenfalls nicht zusammengefasst werden. Für Venlafaxin und Citalopram wurde bei Allard 2004 ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis für alle 3 Zielgrößen ermittelt. Bei Trick 2004 ergab sich im Vergleich von Venlafaxin gegenüber Dosulepin ebenfalls kein

statistisch signifikanter Unterschied, es lagen jedoch nur Daten zu Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse vor.

Die Langzeitstudie zur Rückfallprävention Simon 2004 konnte ebenfalls keiner Meta-Analyse zugeordnet werden, da nur eine solche Studie im Nutzenbewertungspool vorkam. In dieser Studie zum Vergleich von Venlafaxin und Placebo ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für Abbruchraten, unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

### **Ergebnisse der Meta-Analysen – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse**

Abbildung 117 bis Abbildung 128 zeigen die Meta-Analysen zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse. Die Analysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruchraten wegen unerwünschter Ereignisse sind Abbildung 129 bis Abbildung 137 bzw. Abbildung 138 bis Abbildung 152 zu entnehmen.

Es wurden zunächst wieder 2 relevante Studienpools für diese Analysen identifiziert (Gesamtheit der „Kurzzeit“-Akutstudien bis 14 Wochen und Studien zur Rezidivprophylaxe), unter Einbeziehen der Studien mit therapieresistenten und mit älteren Patienten in den „Kurzzeit“-Pool. Bei den Studien zur Rezidivprophylaxe lagen, wie bereits erwähnt, 3 Studienarme zu 2 Studien vor. Somit beinhalteten die Studienarme bei Kocsis 2007 und Keller 2007b die gleiche Patientenpopulation (bei Keller lediglich weniger Patienten aufgrund der späteren Studienphase). Um diese Patienten bei den Ergebnissen jeweils nur einmal zu berücksichtigen, wurde präferiert Kocsis 2007 mit Montgomery 2004a gepoolt, da sich die Studienphasen am meisten ähnelten. Die Daten von Keller 2007b wurden nur berücksichtigt und interpretiert, wenn Kocsis 2007 keine Daten lieferte.

Anhand der relevanten Studienpools wurden folgende Meta-Analysen durchgeführt:

#### Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

- 2 Analysen vs. Placebo („Kurzzeit“-Pool und Rezidivprophylaxe)
- eine Analyse vs. SSRI
- eine Analyse vs. TZA
- 8 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- eine Analyse vs. Placebo („Kurzzeit“-Pool und Rezidivprophylaxe)
- eine Analyse vs. SSRI

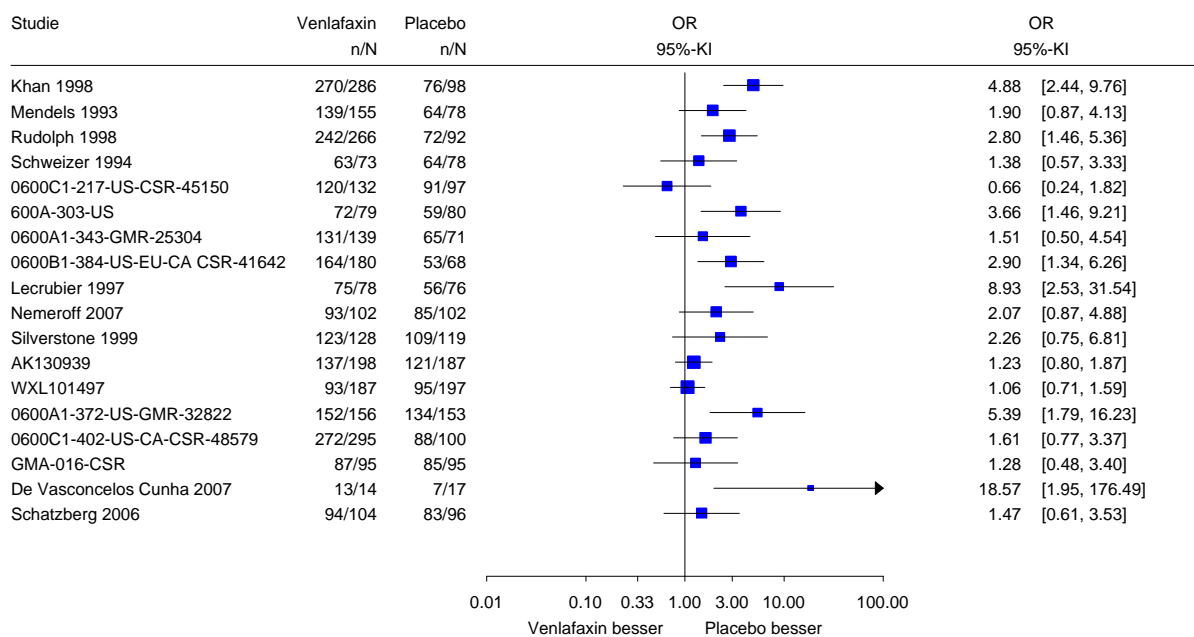
- eine Analyse vs. TZA
- 5 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

- eine Analyse vs. Placebo („Kurzzeit“-Pool und Rezidivprophylaxe)
- eine Analyse vs. SSRI
- eine Analyse vs. TZA
- 10 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz

Insgesamt waren fast alle verfügbaren Einzelstudienresultate (bis auf die unter Ergebnisse der Einzelstudien genannten) in Meta-Analysen enthalten. Beinhaltete eine Studie mehr als einen Studienarm zu einer Substanz, so wurden die vorhandenen Dosisarme zusammengefasst.

Unerwünschte Ereignisse  
Venlafaxin vs. Placebo

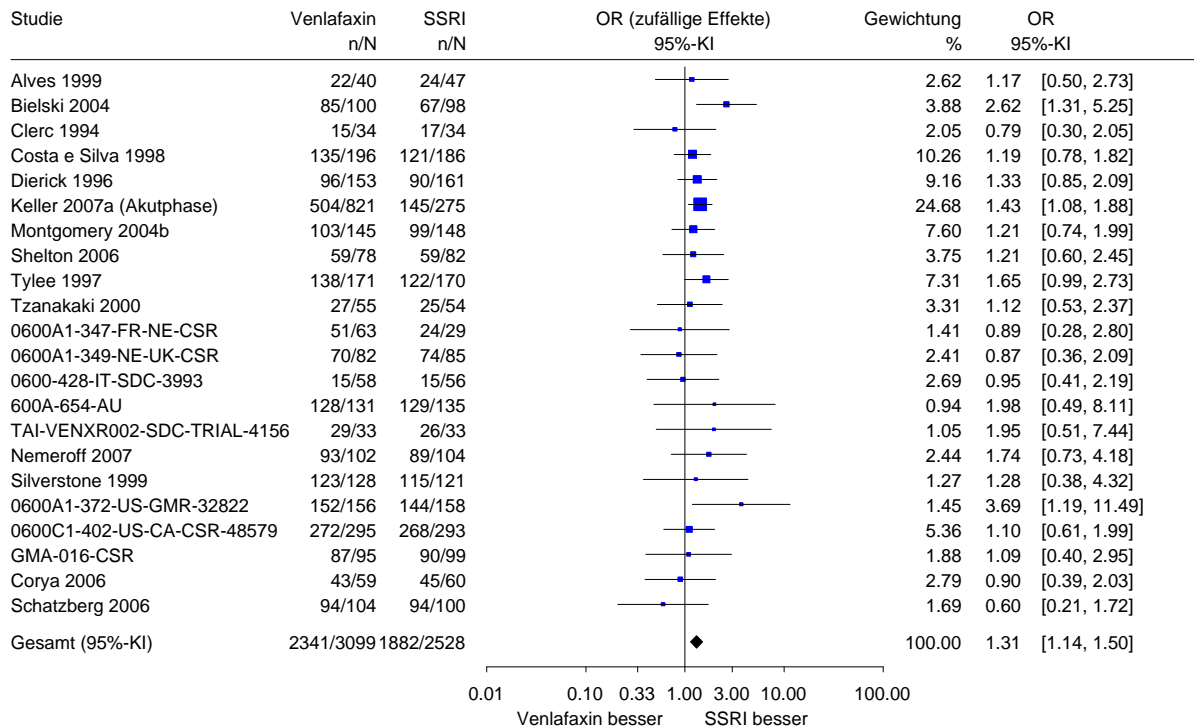


Heterogenität:  $Q=42.73$ ,  $df=17$  ( $p=0.001$ ),  $I^2=60.2\%$

Abbildung 117: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse  
Venlafaxin vs. SSRI

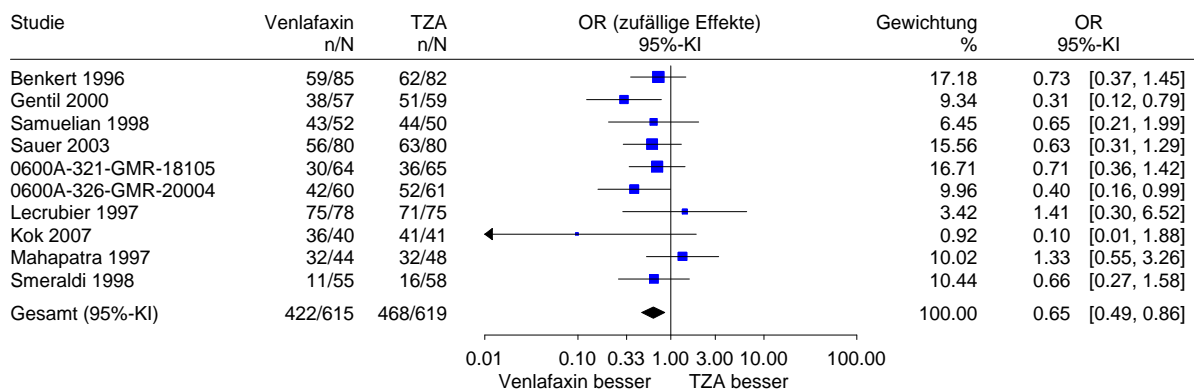


Heterogenität:  $Q=16.18$ ,  $df=21$  ( $p=0.760$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=3.84$  ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 118: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

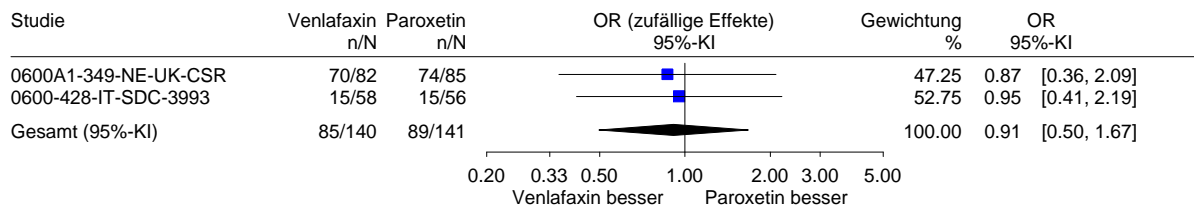
Unerwünschte Ereignisse  
Venlafaxin vs. TZA



Heterogenität:  $Q=8.69$ ,  $df=9$  ( $p=0.466$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-3$  ( $p=0.003$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 119: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien

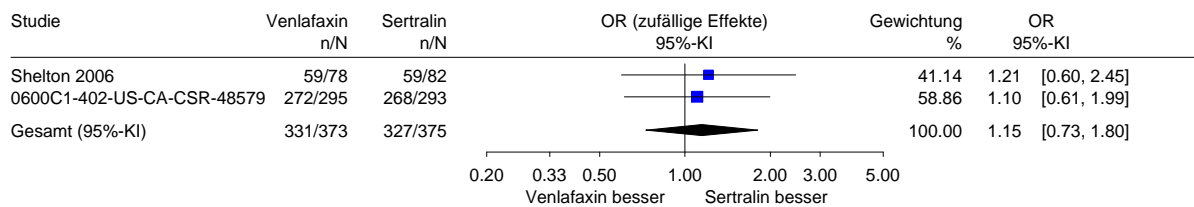
KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, TZA: Tri- und tetrazyklische Antidepressiva, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse  
Venlafaxin vs. Paroxetin

Heterogenität:  $Q=0.02$ ,  $df=1$  ( $p=0.878$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.3 ( $p=0.765$ ),  $\tau^2=0.000$

## Abbildung 120: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse  
Venlafaxin vs. Sertralin

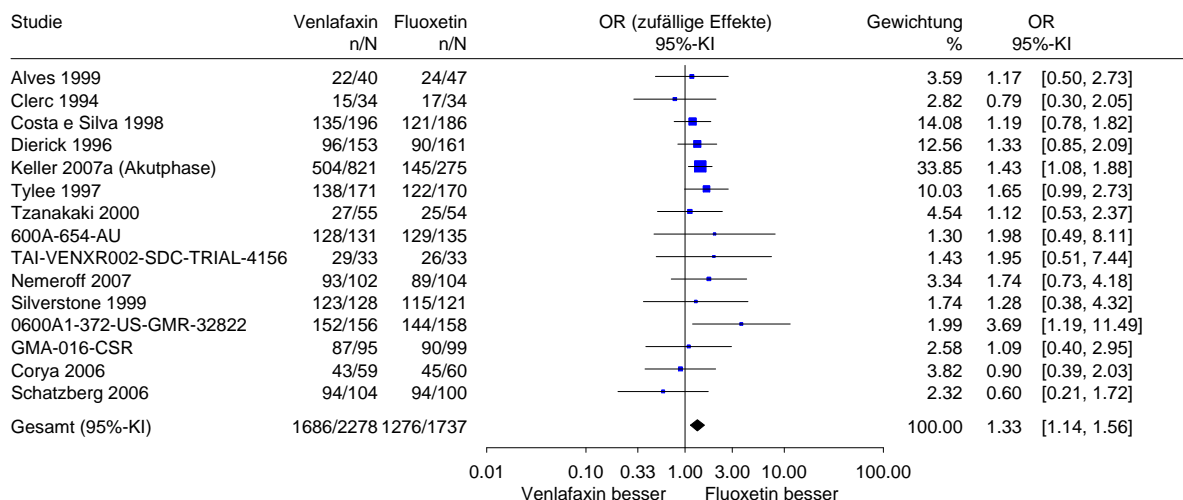
Heterogenität:  $Q=0.04$ ,  $df=1$  ( $p=0.843$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.59 ( $p=0.555$ ),  $\tau^2=0.000$

## Abbildung 121: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus



Unerwünschte Ereignisse  
Venlafaxin vs. Fluoxetin

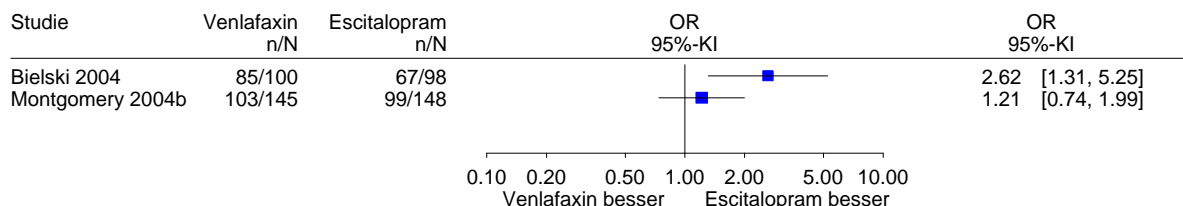


Heterogenität:  $Q=9.99$ ,  $df=14$  ( $p=0.763$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\ Score=3.52$  ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 122: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse  
Venlafaxin vs. Escitalopram

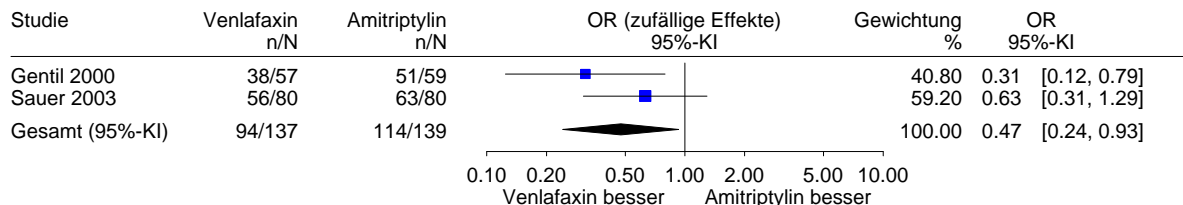


Heterogenität:  $Q=3.13$ ,  $df=1$  ( $p=0.077$ ),  $I^2=68\%$

Abbildung 123: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse  
Venlafaxin vs. Amitriptylin

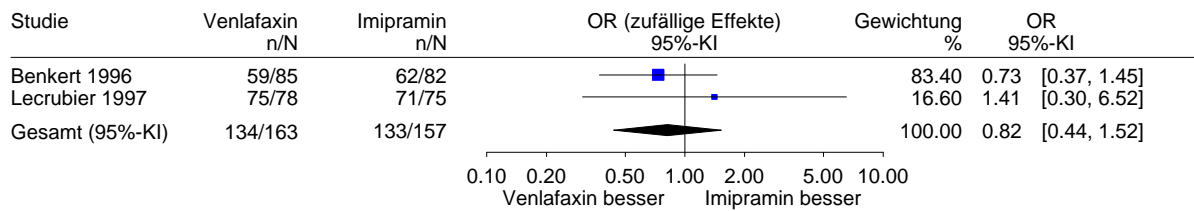


Heterogenität:  $Q=1.36$ ,  $df=1$  ( $p=0.244$ ),  $I^2=26.3\%$   
Gesamteffekt:  $Z\ Score=-2.18$  ( $p=0.029$ ),  $\tau^2=0.064$

Abbildung 124: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Amitriptylin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse  
Venlafaxin vs. Imipramin

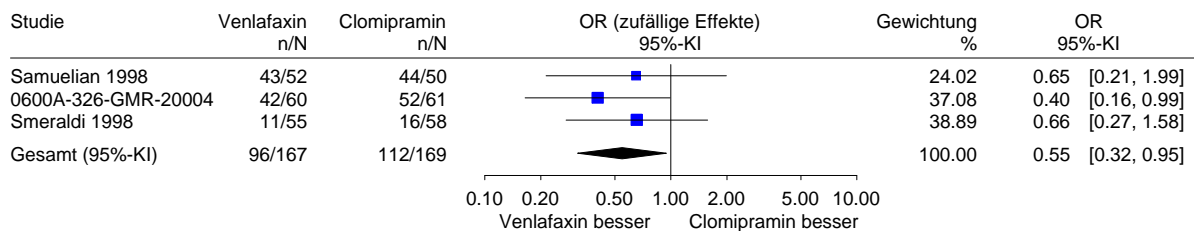


Heterogenität:  $Q=0.58$ ,  $df=1$  ( $p=0.444$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.64 ( $p=0.523$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 125: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Imipramin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse  
Venlafaxin vs. Clomipramin

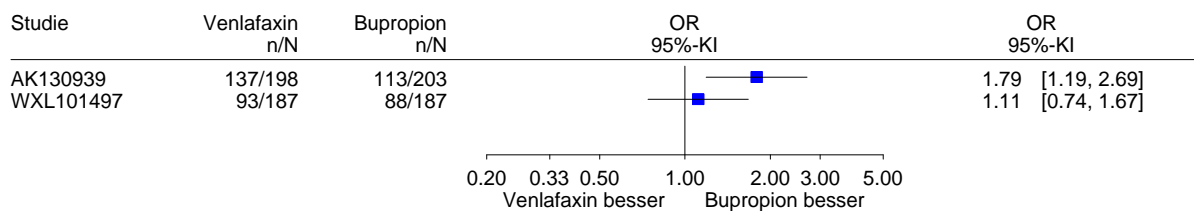


Heterogenität:  $Q=0.7$ ,  $df=2$  ( $p=0.705$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-2.16 ( $p=0.031$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 126: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse  
Venlafaxin vs. Bupropion



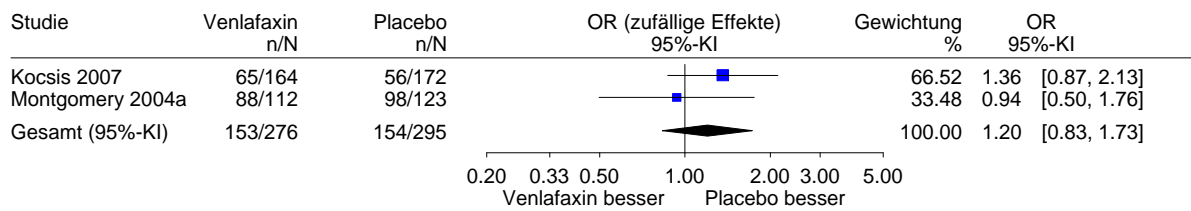
Heterogenität:  $Q=2.6$ ,  $df=1$  ( $p=0.107$ ),  $I^2=61.6\%$

Abbildung 127: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

## Unerwünschte Ereignisse

Venlafaxin vs. Placebo (Rezidivprophylaxe, Langzeittherapie)



Heterogenität:  $Q=0.9$ ,  $df=1$  ( $p=0.342$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.98 ( $p=0.327$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 128: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Placebo, Rezidivprophylaxe

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ergab die Meta-Analyse von Venlafaxin und Placebo ein sehr heterogenes Ergebnis, weshalb kein Gesamtschätzer abgebildet wurde. Die Heterogenität ließ sich nicht einzelnen Studiencharakteristika (z. B. Dosierung) zuordnen. Auch in einer Sensitivitätsanalyse ohne Studien mit groben Mängeln blieb die Heterogenität bestehen (siehe Abschnitt 5.3.4 und Abbildung 215 im Anhang). Von den 18 Studien, die in diese Analyse eingingen, zeigten 7 einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Venlafaxin. Die restlichen 11 Studien erbrachten keine statistisch signifikanten Unterschiede mit überwiegend numerisch niedrigeren Ereignisraten für Placebo. Insgesamt blieb der Effekt damit unklar (Abbildung 117). In einer Meta-Analyse zur Rezidivprophylaxe und in einer Studie zur Rückfallprävention zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo (Abbildung 128).

Der Vergleich von Venlafaxin und SSRI zeigte hingegen ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Venlafaxin (Abbildung 118). Dieses Resultat wurde auch anhand einer Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Studien mit groben Mängeln bestätigt (siehe Abschnitt 5.3.4). Die Analysen der einzelnen SSRI-Substanzen Paroxetin, Sertralin und Fluoxetin erbrachten bis auf Fluoxetin keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Venlafaxin (Abbildung 120 bis Abbildung 122). Das Ergebnis gegenüber Fluoxetin war, wie der SSRI-Vergleich, zuungunsten von Venlafaxin statistisch signifikant. Auch dieses Resultat wurde anhand einer Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Studien mit groben Mängeln bestätigt (siehe Abschnitt 5.3.4). Hier gingen auch die meisten Studien aus dem SSRI-Pool in die Analyse ein. Der Vergleich zum SSRI Escitalopram war zu heterogen um einen Gesamtschätzer abzubilden. Es zeigten sich numerische Vorteile von Escitalopram bei jeweils einem statistisch signifikanten bzw. nicht statistisch signifikanten Resultat, weshalb der Effekt unklar blieb (Abbildung 123). Es ist zu beachten, dass beide Studien zum Escitalopram-Vergleich für Venlafaxin, bezogen auf die zugelassene Höchstdosierung, relativ niedriger dosiert waren. Die Studie 0600A1-347-FR-NE-CSR war zwar im Pool der SSRI-Studien enthalten, konnte aber in keine Einzelsubstanzanalyse (Komparator Fluvoxamin)

integriert werden. Im Einzelergebnis zeigte sich für diese Studie kein statistisch signifikanter Unterschied.

Der Vergleich von Venlafaxin und TZA (Abbildung 119) erbrachte im Gegensatz zum SSRI-Vergleich einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Venlafaxin. Auch eine Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Studien mit groben Mängeln bestätigte dieses Resultat (siehe Abschnitt 5.3.4). Ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Venlafaxin zeigte sich im Einzelsubstanzvergleich zu den TZA-Substanzen Amitriptylin und Clomipramin (Abbildung 124 und Abbildung 126). Die Analyse von Venlafaxin gegenüber dem TZA Imipramin erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 125). Auch in der Gruppe der TZA-Einzelsubstanzen konnten einige Studien zwar in den TZA-Pool, nicht jedoch in Einzelsubstanzanalysen aufgenommen werden. Keine der 3 Studien zeigte statistisch signifikante Resultate (0600-321-GMR-18105 vs. Maprotilin, Kok 2007 vs. Nortriptylin, Mahapatra 1997 vs. Dosulepin).

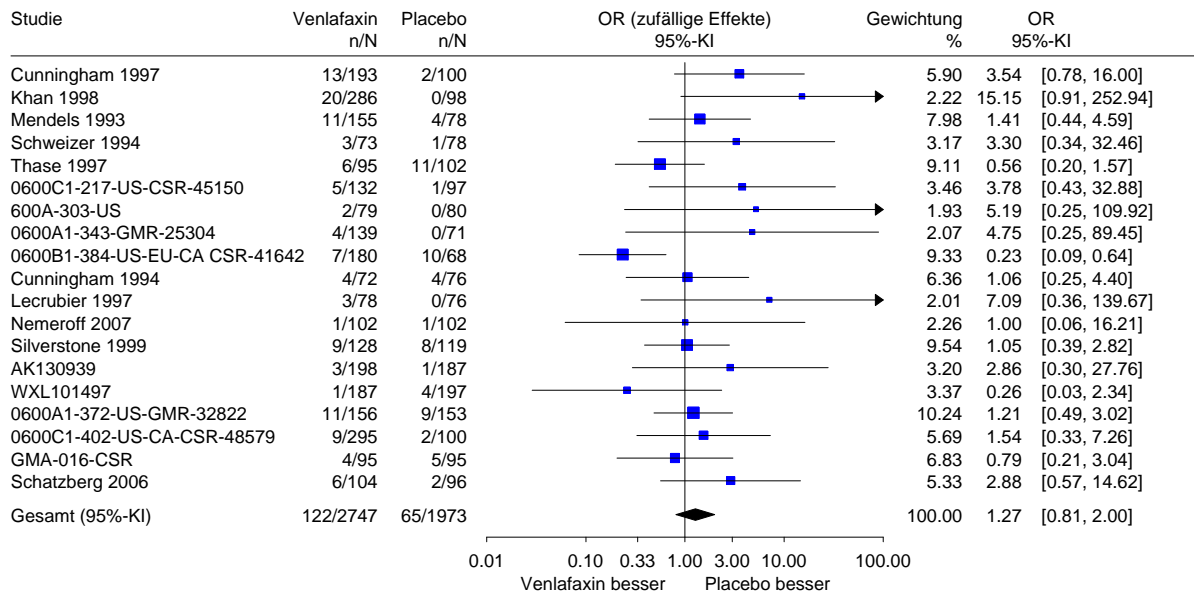
Die Einzelsubstanz Bupropion schließlich erbrachte ein heterogenes Bild, für das kein Gesamtschätzer ermittelt wurde. Die Einzelstudien zeigten numerische Vorteile des Komparators, hierbei war eines der 2 Ergebnisse statistisch signifikant (Abbildung 127). Das Ergebnis blieb unklar.

Anhand der oben beschriebenen Ergebnisse zeigte sich für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin. Dieses Ergebnis zeigte sich auch für Resultate aus der Rückfallprävention und der Rezidivprophylaxe. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse SSRI erbrachte einen Beleg für einen größeren Schaden, welcher auch in der Einzelsubstanzanalyse gegenüber Fluoxetin beobachtet wurde. Die Vergleiche der weiteren SSRI-Einzelsubstanzen Sertralin, Escitalopram, Paroxetin, Fluvoxamin zeigten keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden. Auch in der „Langzeit“-Akuttherapie mit älteren Patienten gegenüber dem Komparator Citalopram zeigte sich kein Beleg für größeren oder geringeren Schaden.

Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse TZA erbrachte einen Beleg für einen geringeren Schaden von Venlafaxin, welcher sich auch in den Analysen gegenüber den Einzelsubstanzen Amitriptylin und Clomipramin zeigte. Keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden hingegen erbrachten die Vergleiche zu Imipramin, Maprotilin sowie Dosulepin und Nortriptylin (beide mit älteren Patienten).

Ebenfalls kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden wurde im Vergleich von Agomelatin, Bupropion und Moclobemid gegenüber Venlafaxin erbracht. Im Vergleich von Venlafaxin und Trazodon mit älteren Patienten zeigte sich hingegen ein Hinweis für einen geringeren Schaden von Venlafaxin.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse  
Venlafaxin vs. Placebo

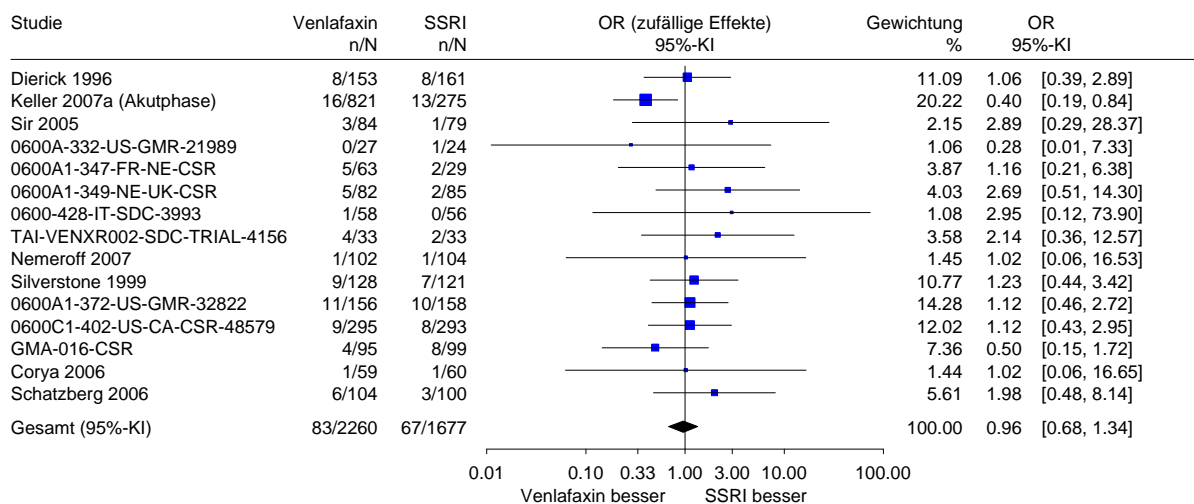


Heterogenität:  $Q=26.89$ ,  $df=18$  ( $p=0.081$ ),  $I^2=33.1\%$   
Gesamteffekt:  $Z\ Score=1.06$  ( $p=0.289$ ),  $\tau^2=0.296$

Abbildung 129: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse  
Venlafaxin vs. SSRI

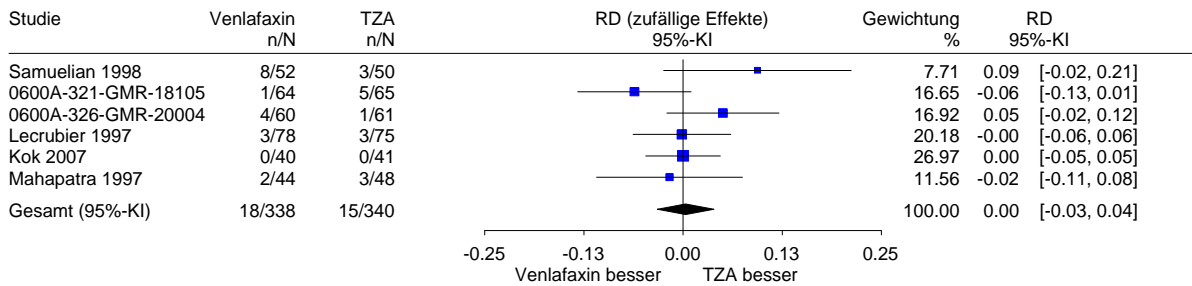


Heterogenität:  $Q=12.08$ ,  $df=14$  ( $p=0.600$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\ Score=-0.26$  ( $p=0.795$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 130: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse  
Venlafaxin vs. TZA

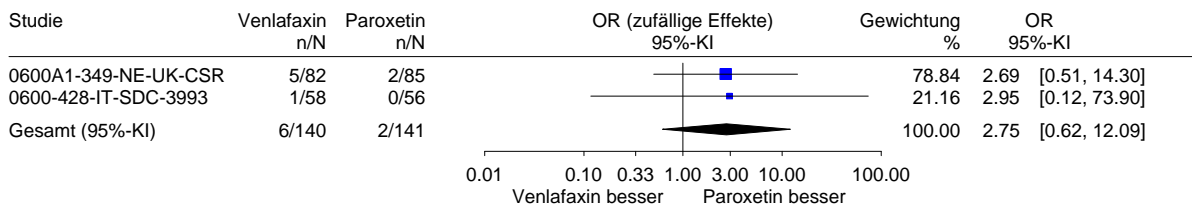


Heterogenität:  $Q=7.54$ ,  $df=5$  ( $p=0.183$ ),  $I^2=33.7\%$   
Gesamteffekt:  $Z\ Score=0.18$  ( $p=0.858$ ),  $\tau^2=0.001$

Abbildung 131: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, RD: Risikodifferenz, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TZA: Tri- und tetrazyklische Antidepressiva, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse  
Venlafaxin vs. Paroxetin

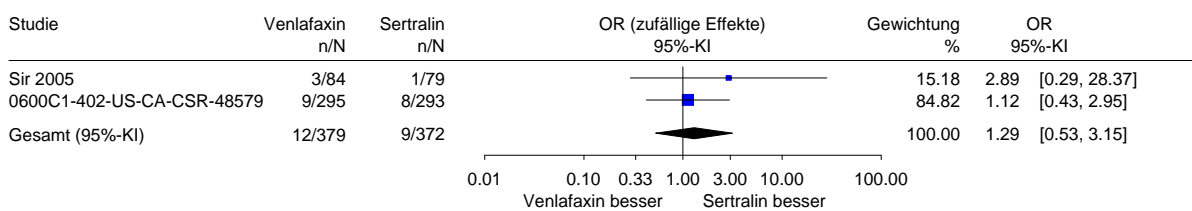


Heterogenität:  $Q=0$ ,  $df=1$  ( $p=0.961$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\ Score=1.34$  ( $p=0.181$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 132: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse  
Venlafaxin vs. Sertralin

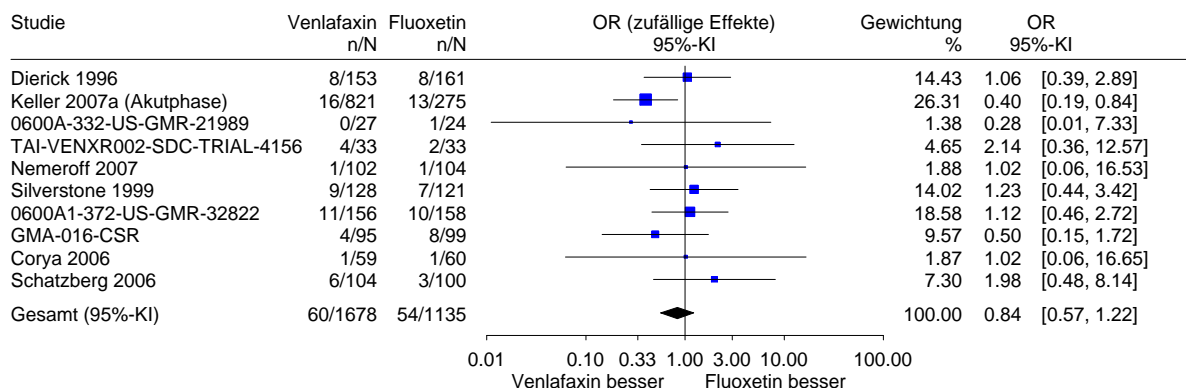


Heterogenität:  $Q=0.56$ ,  $df=1$  ( $p=0.454$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\ Score=0.57$  ( $p=0.570$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 133: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse  
Venlafaxin vs. Fluoxetin

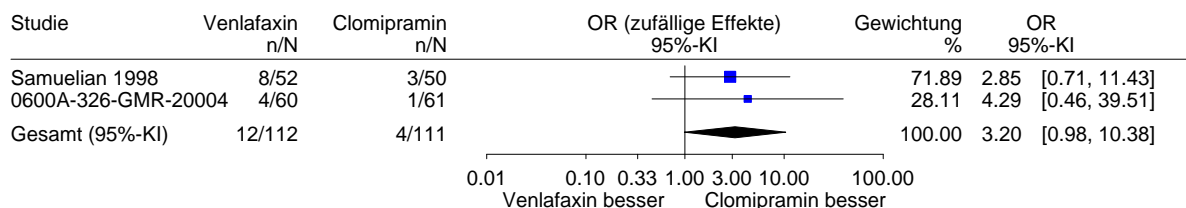


Heterogenität:  $Q=8.58$ ,  $df=9$  ( $p=0.477$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z$  Score= $-0.92$  ( $p=0.356$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 134: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse  
Venlafaxin vs. Clomipramin

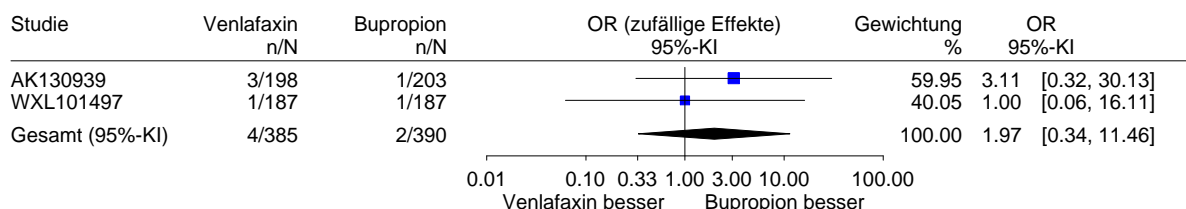


Heterogenität:  $Q=0.09$ ,  $df=1$  ( $p=0.760$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z$  Score= $1.93$  ( $p=0.053$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 135: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse  
Venlafaxin vs. Bupropion

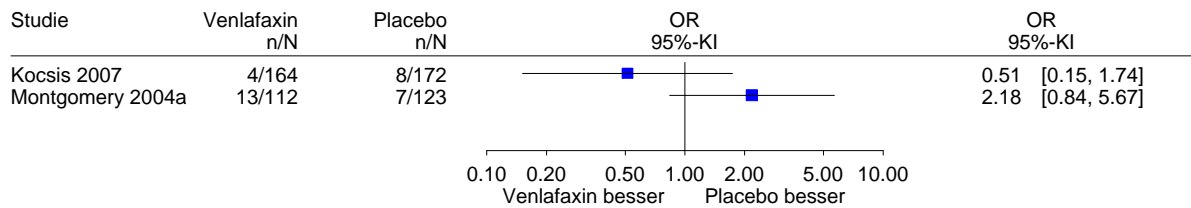


Heterogenität:  $Q=0.38$ ,  $df=1$  ( $p=0.535$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z$  Score= $0.76$  ( $p=0.449$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 136: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse  
Venlafaxin vs. Placebo (Rezidivprophylaxe, Langzeittherapie)



Heterogenität:  $Q=3.34$ ,  $df=1$  ( $p=0.068$ ),  $I^2=70.1\%$

Abbildung 137: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Placebo, Rezidivprophylaxe

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Die Analyse schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ergab im Vergleich von Venlafaxin und Placebo kein statistisch signifikantes Ergebnis bei mittlerer Heterogenität (Abbildung 129). Dieses Resultat in der „Kurzzeit“-Akuttherapie wurde in einer Meta-Analyse zur Rezidivprophylaxe nicht erreicht. Es lag eine zu hohe Heterogenität vor, um einen Gesamtschätzer abzubilden. Bei gegenläufigen, aber nicht statistisch signifikanten Ergebnissen der beiden in die Analyse eingehenden Studien blieb der Effekt unklar (Abbildung 137).

Der Vergleich von Venlafaxin und SSRI zeigte ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis (Abbildung 130). Die Analysen der einzelnen SSRI-Substanzen Paroxetin, Sertralin und Fluoxetin folgten diesem Resultat (Abbildung 132 bis Abbildung 134). Die Studie 0600A1-347-FR-NE-CSR war wiederum im Pool der SSRI-Studien enthalten, konnte aber in keine Einzelsubstanzanalyse (Komparator Fluvoxamin) integriert werden. Im Einzelergebnis erbrachte diese Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Auch der Vergleich von Venlafaxin und TZA (Abbildung 131) erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Dieses Ergebnis zeigte sich auch im Einzelsubstanzvergleich zu Clomipramin bei jedoch numerischen Vorteilen der Vergleichssubstanz (Abbildung 135). Studien des TZA-Pools, die nicht in Einzelsubstanzanalysen aufgenommen wurden erbrachten ebenfalls keine statistisch signifikanten Resultate (0600-321-GMR-18105 vs. Maprotilin, Lecrubier 1997 vs. Imipramin, Kok 2007 vs. Nortriptylin, Mahapatra 1997 vs. Dosulepin).

Die Einzelsubstanz Bupropion schließlich erbrachte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zu Venlafaxin für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Abbildung 136).

Anhand der oben beschriebenen Ergebnisse zeigte sich für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der Akuttherapie sowie der Rückfallprävention und

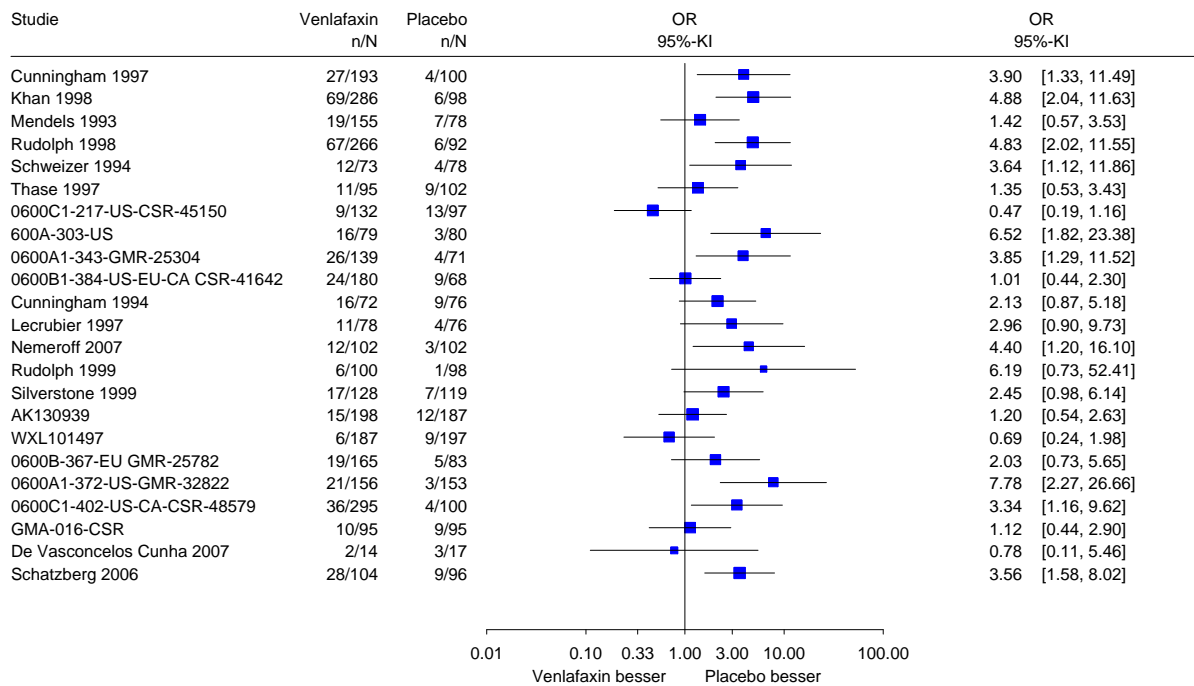


Rezidivprophylaxe der Depression aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse SSRI erbrachte keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden. Die Vergleiche der SSRI-Einzelsubstanzen Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin und Fluvoxamin zeigten ebenfalls keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Venlafaxin. Auch in der „Langzeit“-Akuttherapie mit älteren Patienten gegenüber dem Komparator Citalopram ergab sich dieses Resultat.

Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse TZA erbrachte keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Venlafaxin, ebenfalls gezeigt durch die Analysen gegenüber den Einzelsubstanzen Clomipramin, Imipramin, Maprotilin sowie Dosulepin und Nortriptylin (beide mit älteren Patienten).

Ebenfalls kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden wurde im Vergleich von Bupropion, Moclobemid und Trazodon gegenüber Venlafaxin erbracht.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Venlafaxin vs. Placebo

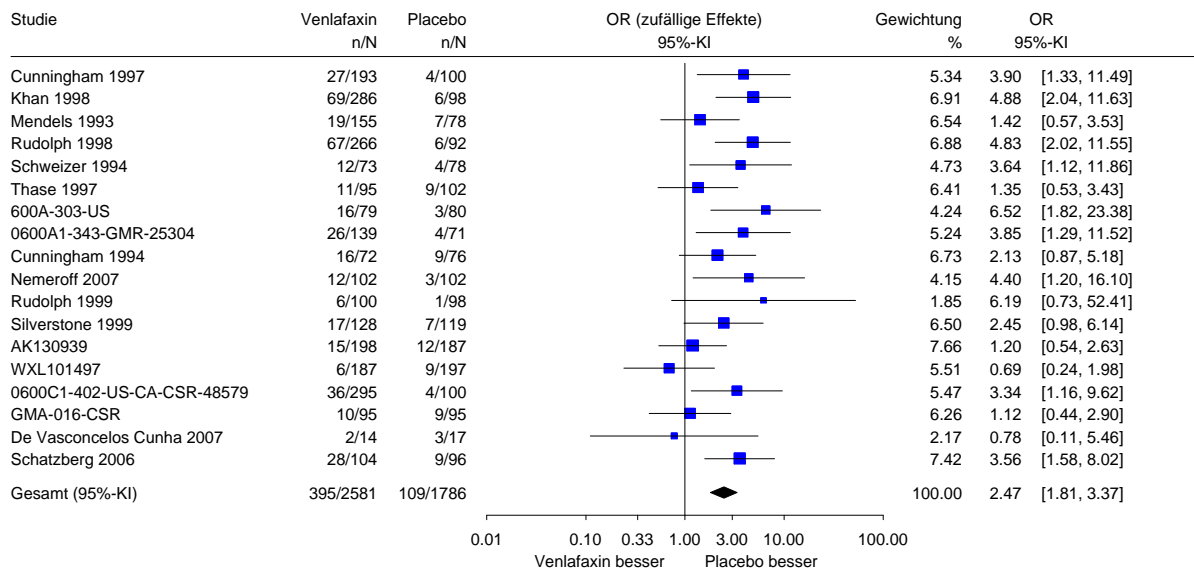


Heterogenität:  $Q=47.47$ ,  $df=22$  ( $p=0.001$ ),  $I^2=53.7\%$

Abbildung 138: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (leichte Mängel)  
Venlafaxin vs. Placebo

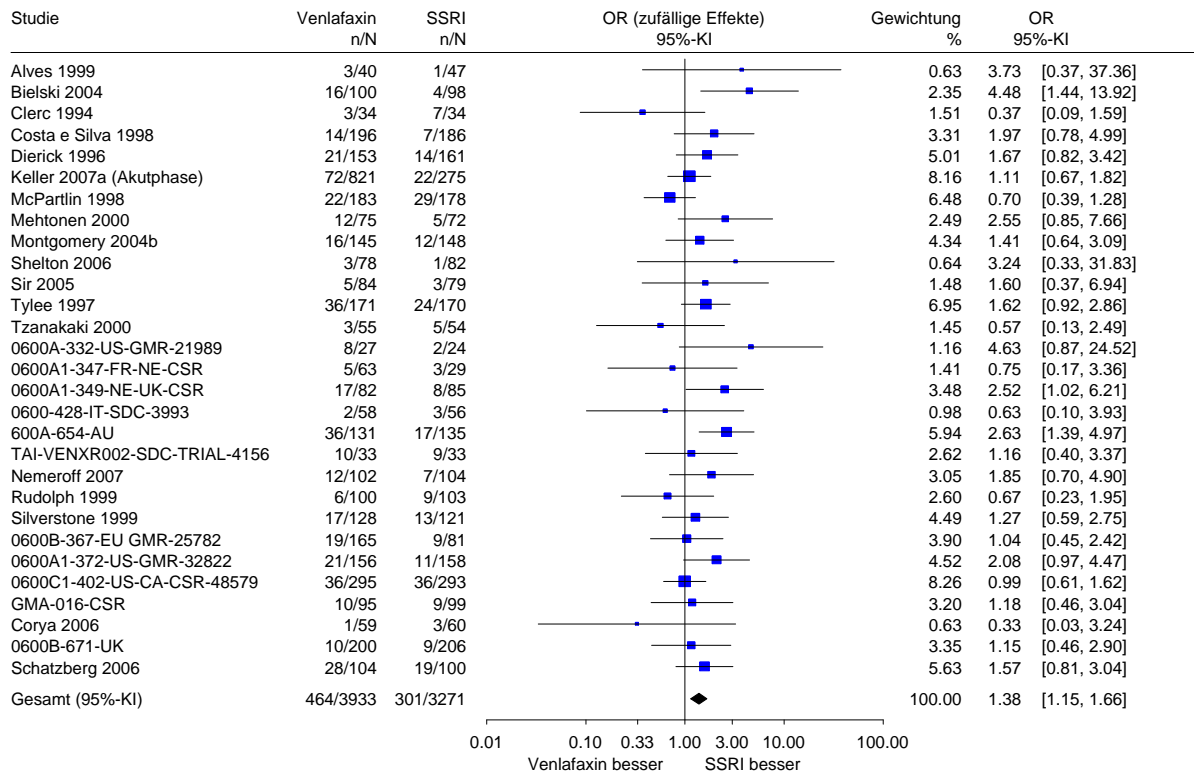


Heterogenität:  $Q=27.47$ ,  $df=17$  ( $p=0.052$ ),  $I^2=38.1\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=5.71$  ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.166$

Abbildung 139: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Venlafaxin vs. SSRI

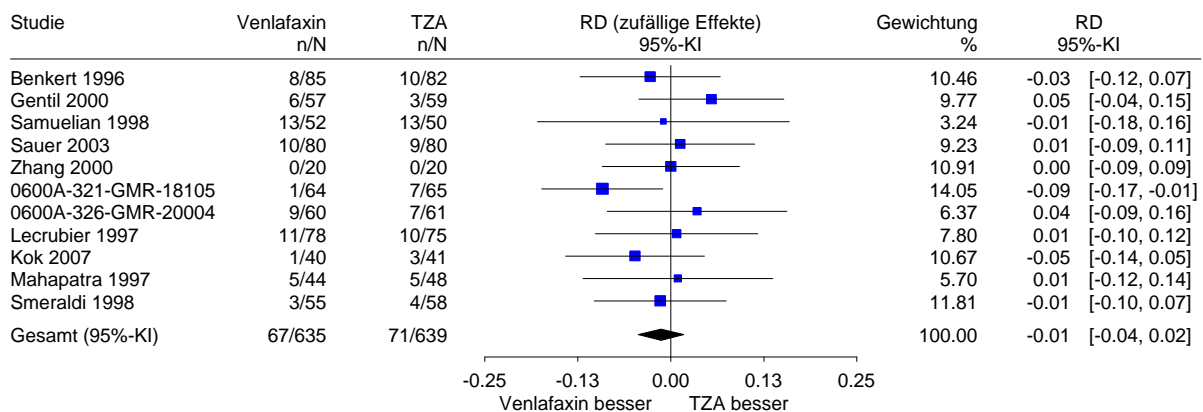


Heterogenität:  $Q=34.41$ ,  $df=28$  ( $p=0.188$ ),  $I^2=18.6\%$   
Gesamteffekt:  $Z$  Score=3.42 ( $p=0.001$ ),  $\tau^2=0.045$

Abbildung 140: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Venlafaxin vs. TZA

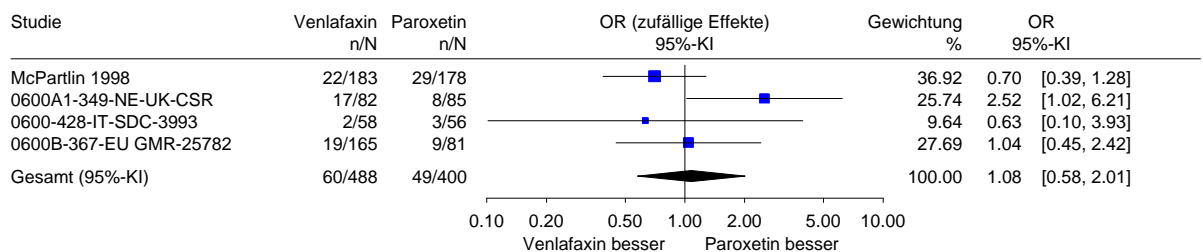


Heterogenität:  $Q=7.49$ ,  $df=10$  ( $p=0.678$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.85 ( $p=0.397$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 141: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, RD: Risikodifferenz, UE: unerwünschtes Ereignis, TZA: Tri- und tetrazyklische Antidepressiva, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Venlafaxin vs. Paroxetin

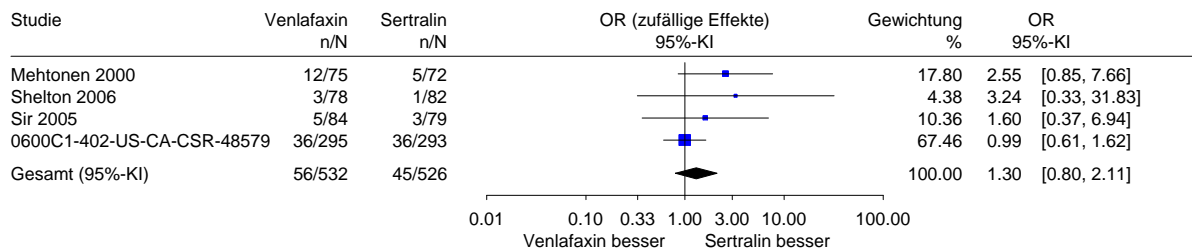


Heterogenität:  $Q=5.62$ ,  $df=3$  ( $p=0.132$ ),  $I^2=46.6\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.23 ( $p=0.817$ ),  $\tau^2=0.182$

Abbildung 142: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Venlafaxin vs. Sertralin

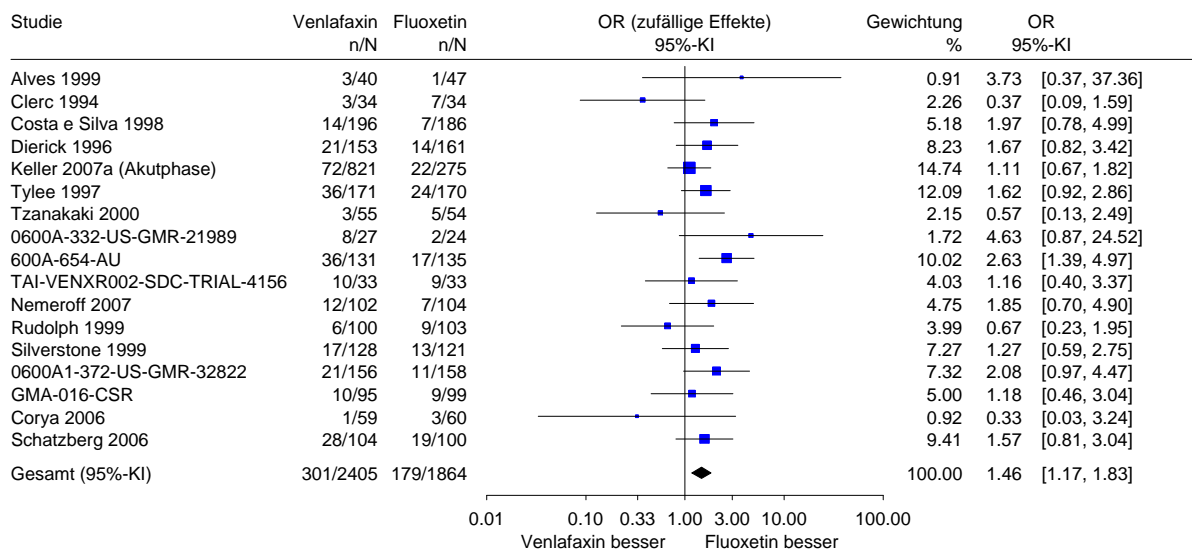


Heterogenität:  $Q=3.25$ ,  $df=3$  ( $p=0.355$ ),  $I^2=7.6\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.06 ( $p=0.288$ ),  $\tau^2=0.027$

Abbildung 143: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Venlafaxin vs. Fluoxetin

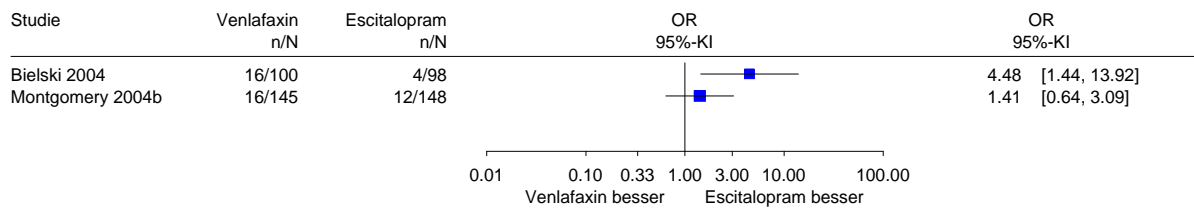


Heterogenität:  $Q=17.88$ ,  $df=16$  ( $p=0.331$ ),  $I^2=10.5\%$   
Gesamteffekt: Z Score=3.37 ( $p=0.001$ ),  $\tau^2=0.022$

Abbildung 144: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Venlafaxin vs. Escitalopram

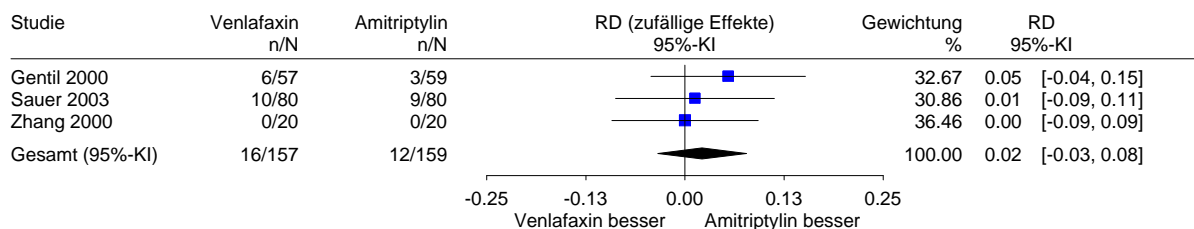


Heterogenität:  $Q=2.73$ ,  $df=1$  ( $p=0.099$ ),  $I^2=63.3\%$

Abbildung 145: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Venlafaxin vs. Amitriptylin

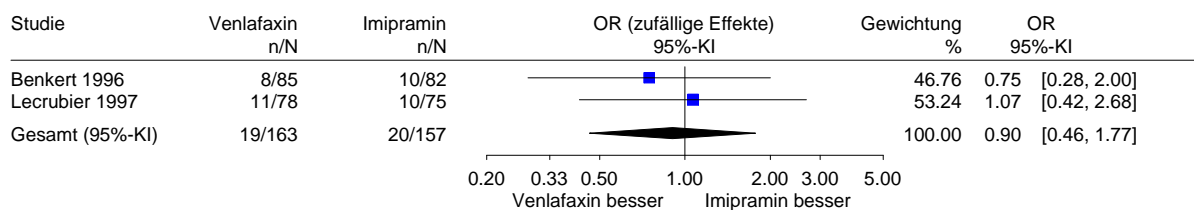


Heterogenität:  $Q=0.7$ ,  $df=2$  ( $p=0.703$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.76 ( $p=0.446$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 146: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Amitriptylin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, RD: Risikodifferenz, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Venlafaxin vs. Imipramin

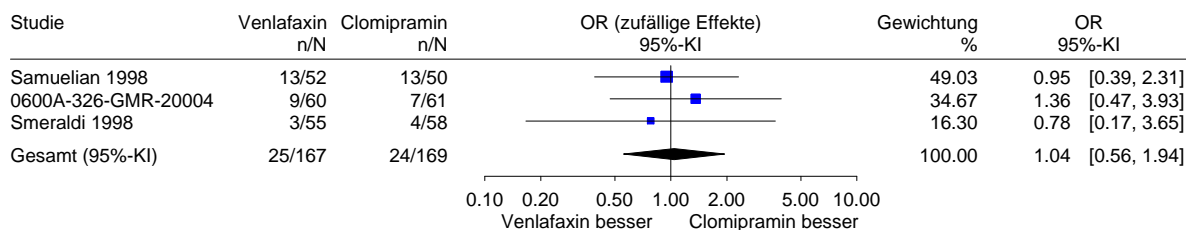


Heterogenität:  $Q=0.27$ ,  $df=1$  ( $p=0.605$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.29 ( $p=0.768$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 147: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Imipramin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Venlafaxin vs. Clomipramin

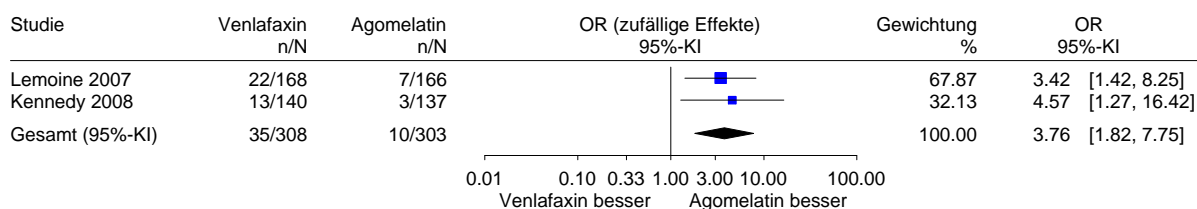


Heterogenität:  $Q=0.42$ ,  $df=2$  ( $p=0.809$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.13 ( $p=0.899$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 148: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Venlafaxin vs. Agomelatin

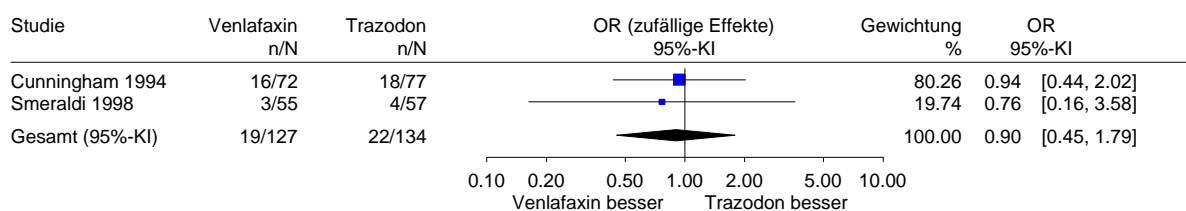


Heterogenität:  $Q=0.13$ ,  $df=1$  ( $p=0.714$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=3.58 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 149: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Agomelatin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Venlafaxin vs. Trazodon



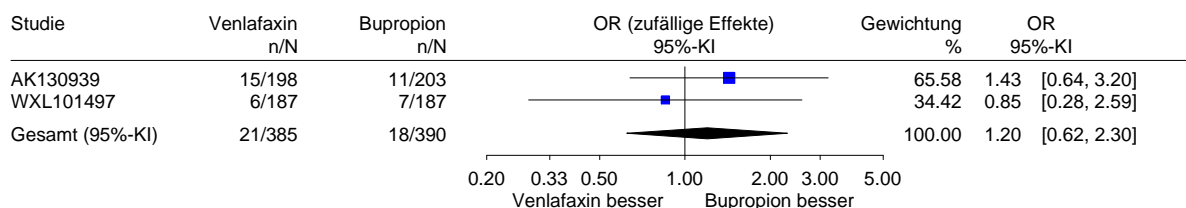
Heterogenität:  $Q=0.05$ ,  $df=1$  ( $p=0.818$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.3 ( $p=0.763$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 150: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Trazodon, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus



Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Venlafaxin vs. Bupropion

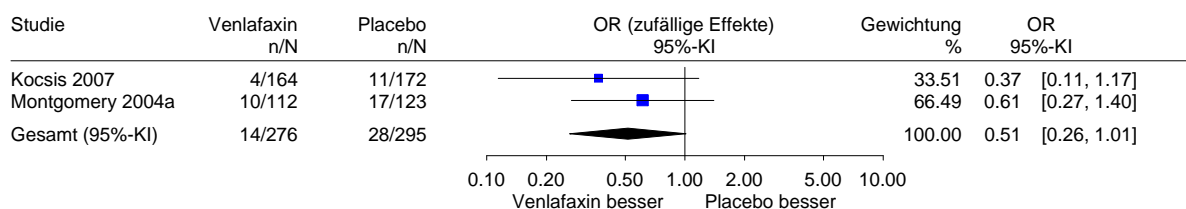


Heterogenität:  $Q=0.55$ ,  $df=1$  ( $p=0.459$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.54 ( $p=0.588$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 151: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Venlafaxin vs. Placebo (Rezidivprophylaxe, Langzeitstudien)



Heterogenität:  $Q=0.5$ ,  $df=1$  ( $p=0.481$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.93 ( $p=0.054$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 152: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Placebo, Rezidivprophylaxe

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Der Vergleich von Venlafaxin und Placebo zu Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte ein sehr heterogenes Ergebnis, weshalb kein Gesamtschätzer abgebildet wurde (Abbildung 138). Die Heterogenität ließ sich nicht anhand einzelner Studiencharakteristika erklären (z. B. Dosierung). Eine Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Studien mit groben Mängeln zeigte eine verminderte Heterogenität. Die Heterogenität im Gesamtpool war damit zumindest teilweise durch die Studienqualität erklärbar (siehe Abschnitt 5.3.4).

Um für die Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse die Ergebnisse zusammenfassen zu können, wurde die Meta-Analyse der 18 Studien ohne grobe Mängel für die Bewertung herangezogen. Diese Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Placebo gegenüber Venlafaxin (Abbildung 139). Dieses Resultat wurde als Beleg für einen Schaden von Venlafaxin gegenüber Placebo gewertet.

In der Rezidivprophylaxe zeigte sich ein nicht statistisch signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo für die Therapiezeit von einem Jahr in der Genesungsphase (Abbildung 152). Hierbei ergaben sich numerische Vorteile für Venlafaxin.

Der Vergleich von Venlafaxin und SSRI zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Venlafaxin bei niedriger Heterogenität (Abbildung 140). Die Analysen der einzelnen SSRI-Substanzen Paroxetin, Sertralin und Fluoxetin erbrachten bis auf Fluoxetin keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Venlafaxin (Abbildung 142 bis Abbildung 144). Das Ergebnis gegenüber Fluoxetin war, wie der SSRI-Vergleich, zuungunsten von Venlafaxin statistisch signifikant. Beide Resultate (SSRI und Fluoxetin) wurden auch anhand von Sensitivitätsanalysen ohne Berücksichtigung der Studien mit groben Mängeln bestätigt (siehe Abschnitt 5.3.4). Der Vergleich zum SSRI Escitalopram war zu heterogen, um einen Gesamtschätzer abzubilden. Es zeigten sich numerische Vorteile von Escitalopram bei jeweils einem statistisch signifikanten bzw. nicht statistisch signifikanten Resultat, weshalb der Effekt unklar blieb (Abbildung 145). Hierbei waren beide Studien zum Escitalopram-Vergleich für Venlafaxin, bezogen auf die zugelassene Höchstdosierung, relativ niedriger dosiert. Zwei Studien waren im Pool der SSRI-Studien enthalten, konnten aber in keine Einzelsubstanzanalyse integriert werden. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Studie 0600A1-347-FR-NE-CSR vs. Fluvoxamin und für die Studie 0600B-671-UK vs. Citalopram bei therapieresistenten Patienten.

Der Vergleich von Venlafaxin und TZA (Abbildung 141) erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Dieses Ergebnis zeigte sich auch in den Einzelsubstanzvergleichen zu Imipramin, Amitriptylin und Clomipramin (Abbildung 146 bis Abbildung 148). Auch hier konnten einige Studien zwar in den TZA-Pool, nicht jedoch in Einzelsubstanzanalysen aufgenommen werden. Zwei dieser 3 Studien zeigten keine statistisch signifikanten Resultate (Kok 2007 vs. Nortriptylin, Mahapatra 1997 vs. Dosulepin). Die Studie 0600-321-GMR-18105 hingegen erbrachte einen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber Maprotilin zugunsten von Venlafaxin.

Für die Einzelsubstanzen Bupropion und Trazodon wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zu Venlafaxin ermittelt (Abbildung 150 und Abbildung 151). Im Vergleich zu Agomelatin zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Vergleichssubstanz (Abbildung 149).

Anhand der oben beschriebenen Ergebnisse zeigte sich für die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin. Kein Beleg für einen Schaden ergab sich aus Studien der Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse SSRI erbrachte einen Beleg für einen größeren Schaden, welcher auch in der Einzelsubstanzanalyse gegenüber Fluoxetin beobachtet wurde. Die Vergleiche der weiteren SSRI-Einzelsubstanzen Sertralin, Escitalopram, Paroxetin, Fluvoxamin sowie

Citalopram bei therapieresistenten Patienten zeigten keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Venlafaxin. Auch in der „Langzeit“-Akuttherapie mit älteren Patienten gegenüber dem Komparator Citalopram zeigte sich kein Beleg für größeren oder geringeren Schaden.

Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse TZA erbrachte ebenfalls keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Venlafaxin. Dies zeigte sich auch in den Analysen gegenüber den Einzelsubstanzen Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin sowie Dosulepin („Kurzzeit“- und „Langzeit“-Akuttherapie) und Nortriptylin (beide mit älteren Patienten). Lediglich der Vergleich von Maprotilin und Venlafaxin erbrachte einen Hinweis auf einen geringeren Schaden von Venlafaxin.

Der Vergleich zur Einzelsubstanz Agomelatin belegte einen größeren Schaden von Venlafaxin gegenüber dem Komparator.

Kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden wurde im Vergleich von Bupropion, Mirtazapin, Trazodon und Moclobemid gegenüber Venlafaxin erbracht.

### **Zusammenfassung der Ergebnisse – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse**

Die oben beschriebenen Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigten sich folgende Resultate: In der Akuttherapie der Depression ergab sich aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin für die Gesamtraten. Die Analyse der Abbruchraten erbrachte einen Beleg für einen Schaden von Venlafaxin. Für die Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe ergab sich für beide Parameter kein Beleg für einen Schaden. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse SSRI erbrachte für beide Zielparameter einen Beleg für einen größeren Schaden, welcher auch in der Einzelsubstanzanalyse gegenüber Fluoxetin beobachtet wurde. Die Vergleiche der weiteren SSRI-Einzelsubstanzen Sertralin, Escitalopram, Paroxetin, Fluvoxamin sowie Citalopram bei therapieresistenten Patienten (nur Daten zu Abbruchraten) zeigten keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden. Auch in der „Langzeit“-Akuttherapie mit älteren Patienten gegenüber dem Komparator Citalopram zeigte sich kein Beleg für größeren oder geringeren Schaden.

Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse TZA sowie mit weiteren Substanzen wies einige Unterschiede zwischen den beiden Zielgrößen auf, weshalb die Ergebnisse nun getrennt dargestellt werden:

Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse erbrachte der TZA-Vergleich einen Beleg für einen geringeren Schaden von Venlafaxin, welcher sich auch in den Analysen gegenüber den

Einzelsubstanzen Amitriptylin und Clomipramin zeigte. Keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden hingegen erbrachten die Vergleiche zu Imipramin, Maprotilin sowie Dosulepin und Nortriptylin (beide mit älteren Patienten). Ebenfalls kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden wurde im Vergleich von Agomelatin, Bupropion und Moclobemid gegenüber Venlafaxin erbracht. Im Vergleich von Venlafaxin und Trazodon mit älteren Patienten zeigte sich hingegen ein Hinweis für einen geringeren Schaden von Venlafaxin.

Für die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte sich im Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse TZA hingegen kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Venlafaxin. Dies fand sich auch in den Analysen gegenüber den Einzelsubstanzen Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin sowie Dosulepin („Kurzzeit“- und „Langzeit“-Akuttherapie) und Nortriptylin (beide mit älteren Patienten). Lediglich der Vergleich von Maprotilin und Venlafaxin erbrachte einen Hinweis auf einen geringeren Schaden von Venlafaxin. Der Vergleich zur Einzelsubstanz Agomelatin belegte einen größeren Schaden von Venlafaxin. Kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden wurde im Vergleich von Bupropion, Mirtazapin, Trazodon und Moclobemid gegenüber Venlafaxin erbracht.

Die Ergebnisse für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unterschieden sich insofern von den oben genannten Resultaten für die beiden anderen Parameter, als für keinen Vergleich ein Schaden bzw. größerer oder geringerer Schaden von Venlafaxin belegt wurde. Somit ergab sich in der Akuttherapie sowie der Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe der Depression aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse SSRI und TZA erbrachte keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden. Die Vergleiche der Einzelsubstanzen Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin, Fluvoxamin, Clomipramin, Imipramin, Maprotilin sowie Dosulepin und Nortriptylin (beide mit älteren Patienten) zeigten ebenfalls keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Venlafaxin. Auch in der „Langzeit“-Akuttherapie mit älteren Patienten gegenüber dem Komparator Citalopram ergab sich dieses Resultat. Ebenfalls kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden wurde im Vergleich von Bupropion, Moclobemid und Trazodon gegenüber Venlafaxin erbracht.

### **5.3.2.9.2 Sexuelle Dysfunktion**

Bei spontan berichteten sexuellen Funktionsstörungen ist von einer deutlichen Unterschätzung der wahren Häufigkeit auszugehen [79], weshalb eine systematische Erfassung notwendig ist. Wie Tabelle 87 zu entnehmen ist, wurden in 3 Studien systematisch Skalendaten zur sexuellen Dysfunktion erhoben. Hierbei verwendeten 2 aktiv- und placebokontrollierte Studien (Komparator Bupropion) den Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ). Eine aktivkontrollierte Studie mit Fluoxetin erhob zwar Daten zum Arizona Sexual Experience Questionnaire (ASEX), berichtete jedoch keinen Gesamtscore.

Für eine detaillierte Beschreibung der beiden Fragebögen siehe Anhang E. Eine Abnahme des ASEX-Scores und eine Zunahme des CSFQ-Scores bedeuten jeweils eine Verbesserung der Symptomatik.

### **Ergebnisse der Einzelstudien – sexuelle Dysfunktion**

Tabelle 89 stellt die Daten der einzelnen Studien dar. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle.

Tabelle 89: Sexuelle Dysfunktion – nur Studien mit vorhandenen Skalendaten (Venlafaxin)

Studie N <sup>a</sup>	Skala	Gesamtscore Mittelwert bei Studienanfang (SD)	Gesamtscore Mittelwert bei Studienende (SD)	Änderung im Vergleich zu Studienanfang LS mean (SE)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert
<b>Akutstudien</b>					
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>					
<i>AK130939</i>					
<i>Venlafaxin XR 75–150 mg N = 162<sup>b</sup></i>	<i>CSFQ</i>	<i>36,6 (10,32)</i>	<i>40,7 (11,53)</i>	<i>3,6 (0,68)</i>	<i>-0,3 (-2,0; 1,5); 0,765<sup>c</sup></i>
<i>Bupropion XL 150–300 mg N = 184<sup>b</sup></i>		<i>36,5 (9,91)</i>	<i>40,5 (11,38)</i>	<i>4,2 (0,63)</i>	<i>0,3 (-1,4; 2,0); 0,758<sup>c</sup></i>
<i>Placebo N = 163<sup>b</sup></i>		<i>35,1 (9,56)</i>	<i>39,8 (11,58)</i>	<i>3,9 (0,67)</i>	
<i>WXL101497</i>					
<i>Venlafaxin XR 75–150 mg N = 174<sup>b</sup></i>	<i>CSFQ</i>	<i>35,8 (9,39)</i>	<i>40,8 (11,28)</i>	<i>5,2 (0,6)</i>	<i>0,1 (-1,4; 1,6); 0,894<sup>c</sup></i>
<i>Bupropion XL 150–300 mg N = 169<sup>b</sup></i>		<i>35,2 (9,18)</i>	<i>41,2 (10,96)</i>	<i>6,0 (0,62)</i>	<i>1,0 (-0,5; 2,5); 0,202<sup>c</sup></i>
<i>Placebo N = 177<sup>b</sup></i>		<i>35,9 (9,00)</i>	<i>40,6 (9,83)</i>	<i>5,1 (0,61)</i>	
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>					
<i>Corya 2006<sup>d</sup></i>					
<i>Venlafaxin 75–375 mg</i>	<i>ASEX</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Fluoxetin 25 oder 50 mg</i>		<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>					
<i>a: Safety Population, wenn nicht anders spezifiziert</i>					
<i>b: Patienten in der Auswertung</i>					
<i>c: Im Vergleich zu Placebo</i>					
<i>d: Corya: Keine Ergebnisse für Gesamtscore berichtet. Für die einzelnen Fragen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei Männern und bei Frauen.</i>					
<i>ASEX: Arizona Sexual Experience Questionnaire, CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire, k. A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, LS: Least Square, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, XL / XR: extended release</i>					

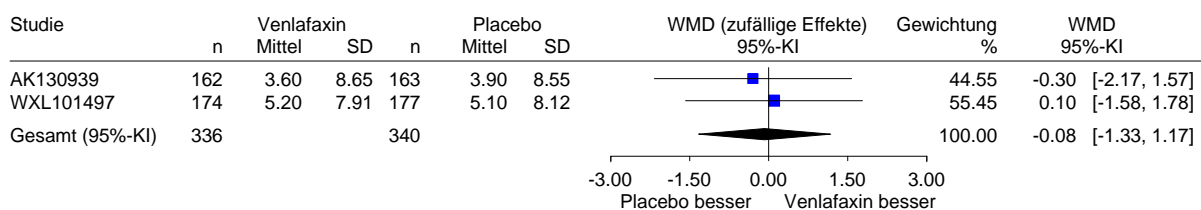
## Ergebnisse der Meta-Analysen – sexuelle Dysfunktion

Abbildung 153 und Abbildung 154 zeigen die Meta-Analysen zum CSFQ-Gesamtscore. Es wurden folgende Meta-Analysen durchgeführt:

- eine Analyse vs. Placebo
- eine Analyse vs. Bupropion (der einzige Komparator)

Somit waren alle Einzelstudienergebnisse in Meta-Analysen enthalten.

CSFQ, Change from Baseline  
Venlafaxin vs. Placebo

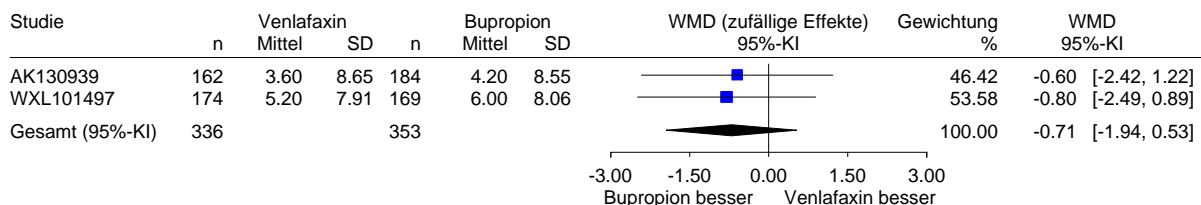


Heterogenität:  $Q=0.1$ ,  $df=1$  ( $p=0.755$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.12 ( $p=0.902$ ),  $\tau^2=0.000$

### Abbildung 153: Meta-Analyse CSFQ-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

CSFQ, Change from Baseline  
Venlafaxin vs. Bupropion



Heterogenität:  $Q=0.02$ ,  $df=1$  ( $p=0.875$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.12 ( $p=0.263$ ),  $\tau^2=0.000$

### Abbildung 154: Meta-Analyse CSFQ-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien

CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Die Meta-Analyse des CSFQ-Gesamtscore zeigte im Vergleich von Venlafaxin und Placebo kein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe Abbildung 153).

Der Vergleich von Venlafaxin und Bupropion (Abbildung 154) erreichte ebenfalls keine statistische Signifikanz bei jedoch konsistent numerisch besseren Resultaten für Bupropion.

### **Gesamtergebnis für sexuelle Dysfunktion**

Daten zur sexuellen Dysfunktion (gemessen anhand des CSFQ) wurden in 2 Studien erhoben und berichtet.

Anhand von statistisch nicht signifikanten Unterschieden im CSFQ ergab sich in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin. Der Vergleich von Venlafaxin mit Bupropion zeigte keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Venlafaxin.

Zusammenfassend zeigte sich für die Zielgröße sexuelle Dysfunktion in der Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin. Ein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden durch Venlafaxin als durch Bupropion lag ebenfalls nicht vor.

#### **5.3.2.9.3 Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck**

Im Bereich kardiovaskulärer Parameter wurden in den meisten Studien Blutdruckparameter, die Herzfrequenz und in einigen Studien EKG-Auffälligkeiten wie die korrigierte QT-Zeit berichtet. Zehn Studien beinhalteten eine vorgegebene Definition für Bluthochdruckfälle. Hiervon berichteten 8 Studien auch Daten. Aus Gründen der Ergebnissicherheit wurden allein diese Ergebnisse zur Bewertung des potenziellen Schadens herangezogen.

Die vorgegebenen Definitionen variierten zum Teil erheblich und sind aus diesem Grund in Tabelle 90 mitaufgeführt. Eine übergreifende Definition konnte hierbei nicht identifiziert werden. Außerdem waren die Daten sehr lückenhaft berichtet, weshalb für die Meta-Analysen eine sinnhafte Zusammenfassung ähnlicher Definitionen vorgenommen wurde.



Tabelle 90: Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Venlafaxin)

Studie N <sup>a</sup>	Patienten mit (andauernd) erhöhtem Blutdruck, als Gesamtrate angegeben N (%)	Patienten mit (andauernd) erhöhtem systolischen Blutdruck N (%) <sup>b</sup>	Patienten mit (andauernd) erhöhtem diastolischen Blutdruck N (%) <sup>b</sup>	Definition Hypertonie
<b>Akuttherapie Studien</b>				
<b>lediglich placebokontrolliert</b>				
Rudolph 1998 Venlafaxin 75 mg N = 89 Venlafaxin 225 mg N = 89 Venlafaxin 375 mg N = 88 Placebo N = 92	k. A. k. A. k. A. k. A.	k. A. k. A. k. A. k. A.	0 (0) 0 (0) 3 (3,4) <sup>c</sup> 1 (1,1) <sup>c</sup>	Definition im Ergebnisteil: Eine andauernde Blutdruckerhöhung im diastolischen Blutdruck (Rückenlage) wurde bei Patienten mit Werten zu Studienbeginn $\leq 90$ mm Hg und wiederholten Werten $\geq 95$ mm Hg während der Studie angenommen.
Thase 1997 Venlafaxin XR N = 95 Placebo N = 102	k. A. k. A.	k. A. k. A.	4 (4,2) <sup>c</sup> 1 (1) <sup>c</sup>	Eine klinisch relevante Erhöhung im diastolischen Blutdruck (Rückenlage) war definiert als $\geq 90$ mm Hg und $\geq 10$ % Erhöhung von Studienbeginn.
0600A1-343-GMR-25304 Venlafaxin 150 mg N = 69 Venlafaxin 225 mg N = 70 Placebo N = 71	k. A. k. A. k. A.	k. A. k. A. k. A.	k. A. k. A. k. A.	<i>Eine andauernde Blutdruckerhöhung wurde definiert als diastolischer Blutdruck (Rückenlage) <math>&gt; 90</math> mm Hg und <math>&gt; 10</math> mm Hg Erhöhung zu Studienbeginn, bei mindestens 3 konsekutiven Visiten (Angaben für systolischen Blutdruck fehlen). Hierbei wurden nur Patienten mit <math>\geq 47</math> Tagen unter Studienmedikation in die Analyse eingeschlossen.</i>
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>				
Keller 2007a Akutphase Venlafaxin ER N = 821 Fluoxetin N = 275	k. A. k. A.	k. A. k. A.	k. A. k. A.	Definition: siehe Keller 2007b

(Fortsetzung)

Tabelle 90 (Fortsetzung): Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Venlafaxin)

Studie N <sup>a</sup>	Patienten mit (andauernd) erhöhtem Blutdruck, als Gesamtrate angegeben N (%)	Patienten mit (andauernd) erhöhtem systolischen Blutdruck N (%) <sup>b</sup>	Patienten mit (andauernd) erhöhtem diastolischen Blutdruck N (%) <sup>b</sup>	Definition Hypertonie
0600A-326-GMR-20004 Venlafaxin N = 60 <sup>d</sup> Clomipramin N = 61 <sup>c</sup>	k. A. k. A.	k. A. k. A.	k. A. k. A.	Eine andauernde Blutdruckerhöhung wurde definiert als diastolischer Blutdruck (Rückenlage) > 90 mm Hg und > 10 mm Hg Erhöhung zu Studienbeginn, bei mindestens 3 konsekutiven Visiten (Angaben für systolischen Blutdruck fehlen). Hierbei wurden nur Patienten mit ≥ 47 Tagen unter Studienmedikation in die Analyse eingeschlossen.
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>				
AK130939				
Venlafaxin XR 75–150 mg N = 167 <sup>e</sup>	k. A.	Def.1: 9 (5)	Def.1: 17 (10)	Def.1: Andauernde Erhöhung im systolischen Blutdruck wurde definiert als ≥ 15 mm Hg höher als bei Randomisierung bei mindestens 3 konsekutiven Visiten. Andauernde Erhöhung im diastolischen Blutdruck wurde definiert als ≥ 10 mm Hg höher als bei Randomisierung bei mindestens 3 konsekutiven Visiten.
Bupropion XL 150–300 mg N = 188 <sup>e</sup>	k. A.	9 (5)	18 (10)	
Placebo N = 173 <sup>e</sup>	k. A.	7 (4)	14 (8)	
Venlafaxin XR 75–150 mg N = 195 <sup>e</sup>	k. A.	Def.2: 39 (20)	Def.2: 28 (14)	Def.2: Signifikante klinische Blutdruckänderung: Eine ≥ 20 mm Hg Erhöhung von Studienbeginn im systolischen Blutdruck, oder ≥ 15 mm Hg Erhöhung von Studienbeginn im diastolischen Blutdruck.
Bupropion XL 150–300 mg N = 202 <sup>e</sup>	k. A.	36 (18)	41 (20)	
Placebo N = 186 <sup>e</sup>	k. A.	29 (16)	23 (12)	

(Fortsetzung)

Tabelle 90 (Fortsetzung): Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Venlafaxin)

Studie N <sup>a</sup>	Patienten mit (andauernd) erhöhtem Blutdruck, als Gesamtrate angegeben N (%)	Patienten mit (andauernd) erhöhtem systolischen Blutdruck N (%) <sup>b</sup>	Patienten mit (andauernd) erhöhtem diastolischen Blutdruck N (%) <sup>b</sup>	Definition Hypertonie
<i>WXL101497</i>				
Venlafaxin XR 75–150 mg N = 175 <sup>e</sup>	k. A.	Def.1: 1 (0,6) <sup>c</sup>	Def.1: 14 (8)	Def.1: Andauernde Erhöhung im systolischen Blutdruck wurde definiert als $\geq 15$ mm Hg höher als bei Randomisierung bei mindestens 3 konsekutiven Visiten. Andauernde Erhöhung im diastolischen Blutdruck wurde definiert als $\geq 10$ mm Hg höher als bei Randomisierung bei mindestens 3 konsekutiven Visiten.
Bupropion XL 150–300 mg N = 171 <sup>e</sup>	k. A.	6 (4)	9 (5)	
Placebo N = 179 <sup>e</sup>	k. A.	6 (3)	14 (8)	
Venlafaxin XR 75–150 mg N = 185 <sup>e</sup>	k. A.	Def.2: 27 (15)	Def.2: 25 (14)	Def.2: Signifikante klinische Blutdruckänderung: Eine $\geq 20$ mm Hg Erhöhung von Studienbeginn im systolischen Blutdruck, oder $\geq 15$ mm Hg Erhöhung von Studienbeginn im diastolischen Blutdruck.
Bupropion XL 150–300 mg N = 187 <sup>e</sup>	k. A.	27 (14)	25 (13)	
Placebo N = 197 <sup>e</sup>	k. A.	36 (18)	32 (16)	
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>				
Corya 2006		<i>In Rückenlage:</i>	<i>In Rückenlage:</i>	Klinisch signifikante systolische Blutdruckänderung (in Rückenlage oder im Stehen): $\geq 180$ mmHg und $\geq 20$ mmHg Erhöhung von Studienbeginn.
Venlafaxin 75–375 mg N = 58	k. A.	1 (1,7)	2 (3,4)	
Fluoxetin 25 oder 50 mg N = 56	k. A.	1 (1,8)	2 (3,6)	Klinisch signifikante diastolische Blutdruckänderung (in Rückenlage oder im Stehen) $\geq 105$ mmHg und $\geq 15$ mmHg Erhöhung von Studienbeginn.
Venlafaxin 75–375 mg N = 58	k. A.	<i>Im Stehen:</i> 0 (0)	<i>Im Stehen:</i> 4 (6,9)	
Fluoxetin 25 oder 50 mg N = 56	k. A.	1 (1,8)	2 (3,6)	
<b>Studien mit älteren Patienten</b>				
Kok 2007 + Letter zu „cardiovascular changes“				Bluthochdruck wurde definiert als ein systolischer Blutdruck $\geq 180$ mm Hg eine Erhöhung im systolischen Blutdruck $\geq 20$ mm Hg von Studienbeginn, eine Erhöhung im diastolischen Blutdruck $\geq 15$ mm Hg von Studienbeginn oder ein diastolischer Blutdruck $\geq 90$ mm Hg.
Venlafaxin N = 40	1 (2,5) <sup>b,f</sup>	k. A.	k. A.	
Nortriptylin N = 41	0	k. A.	k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 90 (Fortsetzung): Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Venlafaxin)

Studie N <sup>a</sup>	Patienten mit (andauernd) erhöhtem Blutdruck, als Gesamtrate angegeben N (%)	Patienten mit (andauernd) erhöhtem systolischen Blutdruck N (%) <sup>b</sup>	Patienten mit (andauernd) erhöhtem diastolischen Blutdruck N (%) <sup>b</sup>	Definition Hypertonie
Schatzberg 2006 Venlafaxin IR N = 102 Fluoxetin N = 100 Placebo N = 96	k. A. k. A. k. A.	k. A. k. A. k. A.	5 (5) 4 (4) 5 (5)	Andauernde Erhöhung im diastolischen (in Rückenlage) Blutdruck wurde definiert als $\geq 90$ mm Hg und $\geq 10$ mm Hg höher als bei Studienbeginn bei mindestens 3 konsekutiven Visiten.
<b>Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)</b>				
Keller 2007b Genesungsphase B Venlafaxin ER N = 43 Placebo B N = 40		Def.3: In Rückenlage: 1 k. A.	Def.1: in Rückenlage: k. A. 1	Def.1: Andauernder Bluthochdruck: Diastolischer Blutdruck (in Rückenlage oder im Stehen) $\geq 90$ mm Hg und $\geq 10$ mm Hg Erhöhung von Studienbeginn bei 3 konsekutiven Visiten.
Venlafaxin ER N = 43 Placebo B N = 40		Im Stehen: 1 k. A.	im Stehen: k. A. 2	Def.2: Erhöhter diastolischer Blutdruck (in Rückenlage oder im Stehen): $\geq 105$ mm Hg und $\geq 15$ mm Hg Erhöhung von Studienbeginn.
Venlafaxin ER N = 43 Placebo B N = 40			Def.2: In Rückenlage: 1 k. A.	Def.3: Erhöhter systolischer Blutdruck (in Rückenlage oder im Stehen): $\geq 180$ mm Hg und $\geq 20$ mm Hg Erhöhung von Studienbeginn.
Venlafaxin ER N = 43 Placebo B N = 40			im Stehen: k. A. 1	

(Fortsetzung)

Tabelle 90 (Fortsetzung): Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Venlafaxin)

Studie N <sup>a</sup>	Patienten mit (andauernd) erhöhtem Blutdruck, als Gesamtrate angegeben N (%)	Patienten mit (andauernd) erhöhtem systolischen Blutdruck N (%)	Patienten mit (andauernd) erhöhtem diastolischen Blutdruck N (%)	Definition Hypertonie
Kocsis 2007 Genesungsphase A Venlafaxin ER N = 132 Placebo N = 135	k. A. k. A.	k. A. k. A.	In Rückenlage: k. A. (4) k. A. (1)	Andauernder diastolischer (in Rückenlage bzw. im Stehen) Bluthochdruck wurde definiert als im Mittel $\geq 90$ mm Hg und $\geq 10$ mm Hg höher als bei Studienbeginn bei mindestens 3 konsekutiven Visiten.
Venlafaxin ER N = 132 Placebo N = 135	k. A. k. A.	k. A. k. A.	Im Stehen: k. A. (5) k. A. (2)	
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Safety Population, wenn nicht anders spezifiziert  b: Wenn nicht anders definiert  c: Prozente berechnet  d: Alle randomisierten Patienten  e: Patienten in der Auswertung  f: Daten entstammen einem Kommentar zu einem anderen Artikel [122]. Es handelt sich hierbei um einen Patienten aus der Subgruppe ohne Bluthochdruck bei Studienbeginn (N = 29). Nach einer anderen Definition, die im kommentierten Artikel verwendet wurde (Bluthochdruck: sitzend oder liegend SBP <math>\geq 140</math> mm Hg oder DBP <math>\geq 90</math> mm Hg), hatte keiner der 8 Patienten mit normalem Blutdruck bei Studienbeginn mehr als 2 Bluthochdruck-Messungen während der Studie.  IR: immediate release, k. A.: keine Angaben, ER / XL / XR: extended release</p>				

## **Ergebnisse der Einzelstudien – Bluthochdruck**

Tabelle 90 ermöglicht einen Überblick über die Daten der einzelnen Studien zum Parameter Bluthochdruck.

Bei der Interpretation der Ergebnisse zum Bluthochdruck ist zu beachten, dass die vorliegenden Studien nicht primär auf dessen Untersuchung ausgelegt waren. Lediglich eine Studie definierte Bluthochdruck als primären Zielparameter (0600A1-343-GMR-25304), wie obiger Tabelle zu entnehmen ist, lagen hier jedoch keine Daten zur vorgegebenen Blutdruckdefinition vor.

Dennoch ist mit dem Parameter „Bluthochdruckfälle anhand einer vorgegebenen Definition“ eine relative Standardisierung der Sachlage und damit eine höhere Ergebnissicherheit angestrebt worden. Die Evaluation dieser Ergebnisse ist trotzdem unter Beachtung der benannten Limitationen durchzuführen.

Insgesamt war die Ereignisrate relativ niedrig, sodass kein klarer Vorteil oder Nachteil einer Substanz herausgearbeitet werden konnte. Dies galt auch für solche Studien, die nicht in eine Meta-Analyse integriert werden konnten:

- Corya 2006, Venlafaxin vs. Fluoxetin mit therapieresistenten Patienten, systolisch in Rückenlage, diastolisch und systolisch im Stehen
- Kok 2007, Venlafaxin vs. Nortriptylin mit älteren Patienten, einzige Gesamtrate
- Kocsis 2007, Venlafaxin vs. Placebo, Rezidivprophylaxe, repräsentativ für beide Genesungsphasen der Studie, diastolisch in Rückenlage und im Stehen

Die anhand der vorliegenden Daten möglichen Meta-Analysen finden sich im Anhang (alle Gruppenunterschiede statistisch nicht signifikant bzw. sehr heterogen mit unklarem Gesamteffekt, Abbildung 216 bis Abbildung 224).

Es ergab sich somit kein Beleg für einen Schaden oder größeren bzw. geringeren Schaden von Venlafaxin gegenüber Placebo oder gegenüber den Komparatoren Fluoxetin, Nortriptylin und Bupropion bezüglich des Parameters Bluthochdruck.

### **5.3.2.10 Komplikationen von Begleiterkrankungen (z. B. vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit)**

In den eingeschlossenen Studien für Venlafaxin waren keine Informationen vorhanden, die eine Bewertung des Zielparameters „Komplikationen von Begleiterkrankungen“ ermöglicht hätten.

### 5.3.3 Subgruppenanalysen – Venlafaxin

Im Folgenden werden die jeweiligen Subgruppen gemäß ihrer Definition im Berichtsplan und der jeweils gewählten Operationalisierung dargestellt und evaluiert.

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

- Geschlecht
- Schweregrad
- Behandlungsresistenz (Definition in den jeweiligen Studien)
- Versorgungssetting (stationär vs. ambulant)
- Vorliegen psychiatrischer und / oder somatischer Komorbidität
- Alter
- Dosis
- unterschiedliche begleitende antidepressive Behandlungen
- spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik

Die Kriterien zur Operationalisierung wurden anhand ihrer Ergebnissicherheit und Vergleichbarkeit ausgewählt. Im Rahmen der jeweiligen Ergebnisdarstellung werden die Kriterien zur Operationalisierung pro Subgruppe erläutert.

Es erfolgte eine Untersuchung der antidepressiven Wirkung (Nutzen / Zusatznutzen) und der unerwünschten Ereignisse (Schaden – größerer / geringerer Schaden) in Bezug auf die Subgruppen. Die Analysen im Rahmen der Schadensbewertung wurden hierbei auf die Subgruppen Geschlecht, Alter und Dosis beschränkt. Weiterhin wurde zur Interaktionsanalyse zumeist der Zielparameter Ansprechen als exemplarisch für diese antidepressive Wirkung herangezogen. Lediglich bei der Subgruppe Schweregrad wurde zusätzlich eine Analyse des Depressionsskalen-Gesamtscores durchgeführt. Bei manchen Subgruppen waren auch nur Daten zum Gesamtscore verfügbar (Geschlecht), dieses wurde jeweils erwähnt und führte zur Verwendung dieser Daten. Ansonsten wurde die Remission aufgrund der allgemein geringeren Datenbasis für Venlafaxin nicht in Interaktionstests untersucht. Des Weiteren wurde die Untersuchung von Subgruppeneffekten auf den Vergleich gegenüber Placebo bzw. gegenüber den Wirkstoffklassen SSRI und TZA beschränkt. Nur in Einzelfällen wurde eine Betrachtung auf Einzelsubstanzebene durchgeführt.

### 5.3.3.1 Geschlecht

Zur Bewertung der Subgruppen zum Geschlecht wurden Studien herangezogen, welche

- nach Geschlecht stratifizierte Daten zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Untersuchung unerwünschter Ereignisse) oder
- nach Geschlecht stratifizierte Daten zu HAMD- bzw. MADRS-Gesamtscores (Untersuchung der antidepressiven Wirkung) berichteten.

Es konnten keine Daten zur Untersuchung der unerwünschten Ereignisse für die Subgruppen zum Geschlecht identifiziert werden. Hinsichtlich der antidepressiven Wirkung kündigten 9 Studien die Durchführung einer solchen Analyse an, jedoch nur 4 berichteten die Ergebnisse, wie in Tabelle 91 dargestellt ist. Es handelte sich hierbei um 2 aktiv- und placebokontrollierte Studien (2 x Bupropion als aktiver Komparator) sowie 2 aktivkontrollierte Studien gegenüber Escitalopram und Fluoxetin mit therapieresistenten Patienten.

In den relevanten Studien wurde die Symptomreduktion unter Verwendung der MADRS gemessen und Daten zur mittleren Veränderung der Gesamtscores am Endpunkt im Vergleich zum Beginn der Studie getrennt nach Geschlecht dargestellt. Eine Abnahme des MADRS-Scores im Vergleich zum Studienbeginn entspricht jeweils einer Verbesserung der depressiven Symptomatik.



Tabelle 91: Subgruppenanalyse: HAMD / MADRS mittlere Änderung nach Geschlecht (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Skala	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende <sup>b</sup> (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
						vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
<b>Akutstudien</b>							
<b>lediglich placebokontrolliert</b>							
Mendels 1993		HAMD21					
Frauen							
Venlafaxin 50–75 mg			k. A.	k. A.	k. A.		k. A.
Venlafaxin 150–200 mg			k. A.	k. A.	k. A.		k. A.
Placebo			k. A.	k. A.	k. A.		k. A.
Männer							
Venlafaxin 50–75 mg			k. A.	k. A.	k. A.		k. A.
Venlafaxin 150–200 mg			k. A.	k. A.	k. A.		k. A.
Placebo			k. A.	k. A.	k. A.		k. A.
Rudolph 1998		HAMD21					
Frauen							
Venlafaxin 75 mg			k. A.	k. A.	k. A.		k. A.
Venlafaxin 225 mg			k. A.	k. A.	k. A.		k. A.
Venlafaxin 375 mg			k. A.	k. A.	k. A.		k. A.
Placebo			k. A.	k. A.	k. A.		k. A.
Männer							
Venlafaxin 75 mg			k. A.	k. A.	k. A.		k. A.
Venlafaxin 225 mg			k. A.	k. A.	k. A.		k. A.
Venlafaxin 375 mg			k. A.	k. A.	k. A.		k. A.
Placebo			k. A.	k. A.	k. A.		k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 91 (Fortsetzung): Subgruppenanalyse: HAMD / MADRS mittlere Änderung nach Geschlecht (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Skala	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende <sup>b</sup> (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
						vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
Schweizer 1994		HAMD21					
Frauen							
Venlafaxin 75–225 mg	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.		k. A.
Placebo	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.		k. A.
Männer							
Venlafaxin 75–225 mg	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.		k. A.
Placebo	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.		k. A.
0600A-303-US		HAMD21					
Frauen							
Venlafaxin 75–225 mg	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.		k. A.
Placebo	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.		k. A.
Männer							
Venlafaxin 75–225 mg	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.		k. A.
Placebo	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.		k. A.
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>							
Bielski 2004		MADRS					
Frauen							
Venlafaxin XR 225mg	47 <sup>c</sup>		k. A.	k. A.	-13,7		
Escitalopram 20mg	68 <sup>c</sup>		k. A.	k. A.	-13,9		
Männer							
Venlafaxin XR 225mg	53 <sup>c</sup>		k. A.	k. A.	-13,4		
Escitalopram 20mg	30 <sup>c</sup>		k. A.	k. A.	-20,4		
						k. A.; p = 0,052	

(Fortsetzung)

Tabelle 91 (Fortsetzung): Subgruppenanalyse: HAMD / MADRS mittlere Änderung nach Geschlecht (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Skala	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende <sup>b</sup> (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
						vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>							
Cunningham 1994		HAMD21					
Frauen							
Venlafaxin max. 200 mg	45		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Trazodon max. 400 mg	53		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Placebo	51		k. A.	k. A.	k. A.		
Männer							
Venlafaxin max. 200 mg	27		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Trazodon max. 400 mg	24		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Placebo	25		k. A.	k. A.	k. A.		
AK130939		MADRS					
Frauen							
Venlafaxin XR 75–150 mg	128		k. A.	k. A.	-17,7 (0,96) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.
Bupropion XL 150–300 mg	127		k. A.	k. A.	-16,0 (1,01) <sup>d</sup>	k. A.	
Placebo	122		k. A.	k. A.	-14,3 (1,08) <sup>d</sup>		
Männer							
Venlafaxin XR 75–150 mg	61		k. A.	k. A.	-18,2 (1,37) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.
Bupropion XL 150–300 mg	75		k. A.	k. A.	-15 (1,33) <sup>d</sup>	k. A.	
Placebo	62		k. A.	k. A.	-14,2 (1,25) <sup>d</sup>		

(Fortsetzung)

Tabelle 91 (Fortsetzung): Subgruppenanalyse: HAMD / MADRS mittlere Änderung nach Geschlecht (Venlafaxin)

Studie	N <sup>a</sup>	Skala	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende <sup>b</sup> (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
						vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
<i>WXL101497</i>		<i>MADRS</i>					
<i>Frauen</i>							
<i>Venlafaxin XR 75–150 mg</i>	<i>125</i>		<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>-16,6 (0,82)<sup>d</sup></i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Bupropion XL 150–300 mg</i>	<i>138</i>		<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>-15,8 (0,81)<sup>d</sup></i>	<i>k. A.</i>	
<i>Placebo</i>	<i>142</i>		<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>-13,8 (0,77)<sup>d</sup></i>		
<i>Männer</i>							
<i>Venlafaxin XR 75–150 mg</i>	<i>57</i>		<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>-19,1 (1,24)<sup>d</sup></i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Bupropion XL 150–300 mg</i>	<i>49</i>		<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>-16,8 (1,35)<sup>d</sup></i>	<i>k. A.</i>	
<i>Placebo</i>	<i>55</i>		<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>-13,2 (1,24)<sup>d</sup></i>		
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>							
<i>Corya 2006</i>							
<i>Frauen</i>							
<i>Venlafaxin N = 59</i>	<i>45</i>	<i>MADRS</i>	<i>29,98 (5,74)</i>	<i>17,16 (11,28)</i>	<i>-12,82 (9,27)</i>		<i>k. A.</i>
<i>Fluoxetin N = 60</i>	<i>40</i>		<i>31,73 (5,61)</i>	<i>20,08 (12,65)</i>	<i>-11,65 (10,64)</i>		
<i>Männer</i>							
<i>Venlafaxin N = 59</i>	<i>13</i>		<i>30,15 (2,54)</i>	<i>21,31 (11,32)</i>	<i>-8,85 (11,17)</i>		
<i>Fluoxetin N = 60</i>	<i>16</i>		<i>30,94 (7,71)</i>	<i>22,75 (8,98)</i>	<i>-8,19 (11,44)</i>		<i>k. A.</i>
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>							
<i>a: Zahl der Patienten in der Auswertung</i>							
<i>b: Wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</i>							
<i>c: Anzahl der Frauen und Männer in den Interventionsgruppen aus den angegebenen Prozentsätzen in der Charakteristika-Tabelle berechnet.</i>							
<i>d: SE</i>							
<i>HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus, XL / XR: extended release</i>							

Die vorhandenen Daten zum Depressionsskalen-Gesamtscore getrennt nach Geschlecht wurden zunächst mittels eines Interaktionstests untersucht. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse (zum Signifikanzniveau 0,2) für den Vergleich von Venlafaxin gegenüber Placebo, SSRI und Bupropion ( $p = 0,203; 0,91; 0,33$ ). Hierbei konnte die Studie Bielski 2004 aufgrund lückenhafter Daten nicht berücksichtigt werden, der nicht statistisch signifikante p-Wert in dieser Studie unterstützt jedoch das Ergebnis der Meta-Regression.

Damit gab es keinen Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen Geschlecht und Behandlungseffekt. Da keine Interaktion bestand, wurden auch keine Meta-Analysen getrennt nach Geschlecht durchgeführt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gilt damit für Männer und Frauen.

### 5.3.3.2 Schweregrad

Zur Untersuchung des Einflusses des Schweregrads der Erkrankung auf den Behandlungseffekt wurde mittels Meta-Regression der Zusammenhang zwischen Schweregrad und Behandlungseffekt untersucht. Als Maß für den Schweregrad der Erkrankung der Patienten in den einzelnen Studien wurde dabei der mittlere Score der in den Studien eingesetzten Depressionsskalen zu Studienbeginn verwendet. Um unterschiedliche Skalen im Rahmen einer Meta-Regressionsanalyse berücksichtigen zu können, wurden die mittleren Werte der Depressionsskalen zu Studienbeginn als Prozent der maximal erreichbaren Skalenpunktzahl der verwendeten Skala dargestellt und gegen den jeweiligen Effekt für Ansprechen und Depressionsskalen-Gesamtscore aufgetragen (für die Meta-Regressionsanalysen mit stetigen Kovariablen siehe Abbildung 225 bis Abbildung 230 im Anhang).

Aus den vorhandenen Studien ergaben sich relevante Meta-Regressionen für den Vergleich von Venlafaxin mit Placebo, SSRI und TZA in der „Kurzzeit“-Akuttherapie.

Im Vergleich von Venlafaxin und Placebo sowie der Wirkstoffklasse TZA zeigte sich für keinen untersuchten Parameter (Ansprechen, Depressionsskalen-Gesamtscore; Placebo:  $p = 0,54; 0,74$ , TZA:  $p = 0,32; 0,61$ ) eine Interaktion zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem Behandlungseffekt (zum Signifikanzniveau 0,2). In der Folge wurden hierzu keine Meta-Analysen mit Studienpools mit unterschiedlichem mittlerem Schweregrad zu Studienbeginn durchgeführt.

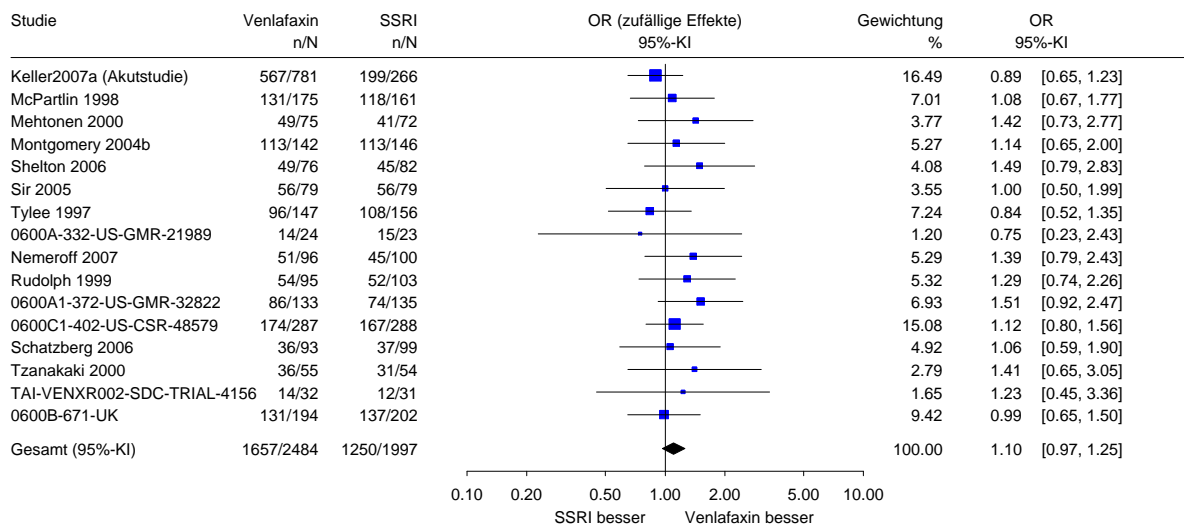
Für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo bzw. Venlafaxin und Bupropion sowie Agomelatin wurden zusätzlich Daten herangezogen, welche in den eingeschlossenen Studien stratifiziert nach Schweregrad berichtet wurden (siehe Tabelle 147 im Anhang). Zwei placebo- und Bupropion-kontrollierte Studien lieferten Daten stratifiziert anhand eines MADRS-Werts von 30 Punkten. Auch hier ergab eine durchgeführte Meta-Regression zwischen den 2 Schweregradgruppen kein statistisch signifikantes Resultat (zum Signifikanzniveau 0,2) und damit keine Interaktion zwischen dem Schweregrad der

Erkrankung und dem Effekt von Venlafaxin im Vergleich zu Placebo bzw. Bupropion ( $p = 0,53$  bzw.  $0,75$ ). Eine Studie berichtete Gesamtscore-Daten der Subgruppe von Patienten mit einem HAMD  $\geq 25$  für den Vergleich von Venlafaxin und Agomelatin. Auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen.

Lediglich im Vergleich von Venlafaxin und SSRI zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion (zum Signifikanzniveau  $0,2$ ) zwischen dem mittleren Schweregrad der Depression (anhand der Methodik des prozentualen Maximalscores) und dem Behandlungseffekt ( $p = 0,08$ ). Allerdings galt dieses Ergebnis nur für den Parameter Ansprechen, die gleichartige Analyse für den Depressionsskalen-Gesamtscore erzielte keine statistische Signifikanz und wies keine Interaktion nach ( $p = 0,38$ ).

Um dem potenziellen Effekt nachzugehen, wurden die Daten zur Ansprechrate der Studien im Vergleich von Venlafaxin und SSRI getrennt für einen Studienpool mit geringerem ( $\leq 50$  % des maximal erreichbaren Scores) und höherem ( $> 50$  % des maximal erreichbaren Scores) mittleren Schweregrad zu Studienbeginn in Meta-Analysen evaluiert. Bei der Wahl der Grenze bezüglich des Schweregrades für die Subgruppen musste hierbei nicht, wie bei Duloxetin, auf eine Clusterbildung in der Meta-Regression zurückgegriffen werden, da mit dem Trennwert von  $50$  % des Maximalscores für die verwendeten Skalen näherungsweise der Übergang von einer mittelschweren in eine schwere Depression gewählt werden konnte.

Response (Schweregrad < 50%)  
Venlafaxin vs. SSRI

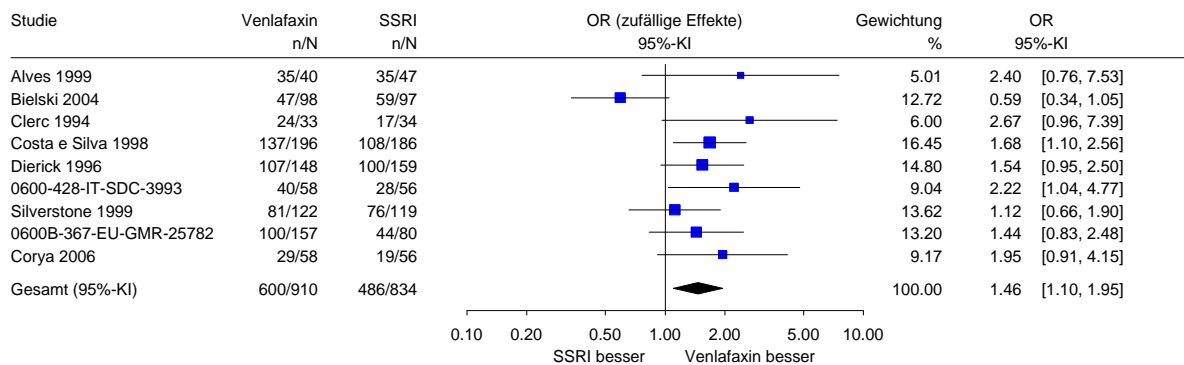


Heterogenität:  $Q=8.13$ ,  $df=15$  ( $p=0.919$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=1.47$  ( $p=0.140$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 155: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. SSRI, Erkrankungsschwere  $\leq 50\%$  vom Maximalscore

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Response (Schweregrad > 50%)  
Venlafaxin vs. SSRI



Heterogenität:  $Q=14.8$ ,  $df=8$  ( $p=0.063$ ),  $I^2=45.9\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=2.62$  ( $p=0.009$ ),  $\tau^2=0.082$

Abbildung 156: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. SSRI, Erkrankungsschwere  $> 50\%$  vom Maximalscore

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Für den Subpool der Studien mit prozentualer Erkrankungsschwere  $\leq 50\%$  des Maximalscores ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und SSRI für den Parameter Ansprechen (Abbildung 155). Im Gegensatz hierzu erbrachte die Analyse für den Subpool der schwerer erkrankten Studienpopulation mit  $> 50\%$  des

Maximalscores einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Venlafaxin gegenüber SSRI.

Die Interpretation der Relevanz dieses Ergebnisses ist jedoch im Kontext weiterer Resultate zu führen. Zunächst handelte es sich hier lediglich um den Parameter Ansprechen, eine Reproduktion der Interaktion wurde im Depressionsskalen-Gesamtscore nicht beobachtet. Des Weiteren handelte es sich bei der Unterteilung der Studien in Schweregradkategorien um eine Einteilung anhand von Mittelwerten über die gesamte Studienpopulation.

Aussagekräftigere Daten ließen sich in 2 SSRI-kontrollierten Studien extrahieren, waren jedoch aufgrund verschiedener Komparatoren nicht poolbar, um z. B. in einem Interaktionstest untersucht zu werden. Dennoch sollen die Einzelergebnisse hier Berücksichtigung finden (siehe Tabelle 147 im Anhang). Sir 2005 berichtete für die Subgruppe der Patienten mit einem HAMD  $\geq 26$  sowohl für den Gesamtscore als auch für Remission und Ansprechen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Venlafaxin und Sertralin. Schatzberg 2006 lieferte zwar nur sehr limitierte Daten für Patienten mit einem HAMD  $\geq 21$  und  $< 21$ , auch hier zeigte sich aber in keiner der Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied in der Remission zwischen Venlafaxin, Fluoxetin und Placebo.

Die Datenlage bezüglich einer relevanten Interaktion im Sinne eines Zusatznutzens von Venlafaxin gegenüber SSRI ausschließlich bei Patienten mit höherer Erkrankungsschwere ist somit nicht eindeutig. Es lag zwar eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Schweregrad der Depression vor, und die Meta-Analysen in den Studienpools nach Schweregrad zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für Venlafaxin ausschließlich innerhalb der Pools der schwerer erkrankten Patienten. Gleichzeitig ist die Aussagekraft dieser Analysen aber begrenzt, da die Unterteilung in die Schweregrad-Subgruppen nicht auf Basis individueller Patientendaten, sondern ausgehend von Mittelwerten der Studienpopulationen vorgenommen wurde. Die Ergebnisse werden deshalb nicht als Beleg, sondern als ein Hinweis darauf gewertet, dass der Zusatznutzen von Venlafaxin eher für Patienten mit höherem Schweregrad der Depression gilt als für Patienten mit niedrigerem Schweregrad.

Für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo bzw. TZA und Bupropion ergab sich kein Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen Schweregrad und Behandlungseffekt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gegenüber diesen Substanzen gilt damit für alle untersuchten Schweregrade. Daten einer Studie zum Vergleich von Venlafaxin und Agomelatin bei höherer Erkrankungsschwere lieferten kein vom Gesamtergebnis abweichendes Resultat und damit ebenfalls keinen Hinweis auf eine relevante Interaktion. Die Limitationen der hier verwendeten Untersuchungsmethodik zum Schweregrad werden auch in Abschnitt 6.4.6 nochmals aufgegriffen und erläutert.



### 5.3.3.3 Behandlungsresistenz

In vielen Venlafaxinstudien war irgendeine Form von Therapieresistenz ausgeschlossen, zumeist in Verbindung mit den untersuchten Substanzen. Dies erschwerte die Operationalisierung dieser Subgruppe insofern, als man relativ heterogene Patientenpopulationen vorfand.

Es lagen in den eingeschlossenen Studien keine speziellen Subgruppenanalysen zum Vergleich von therapieresistenten und nicht therapieresistenten Patienten vor. Zwei Studien schlossen jedoch ausschließlich solche Patienten ein, die zuvor nicht auf eine medikamentöse Therapie mit einem SSRI ansprachen [96,97].

Die vorhandenen Daten zu Ansprechraten wurden zunächst mittels eines Interaktionstests (Meta-Regression) untersucht. Hierbei wurden diese beiden SSRI-kontrollierten Studien mit therapieresistenten Patienten einem Vergleich mit den anderen SSRI-Studien zugeführt. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Interaktionen (zum Signifikanzniveau 0,2;  $p = 0,93$ ). Damit gab es hier keinen Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen vorbestehender Behandlungsresistenz und Behandlungseffekt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gegenüber SSRI gilt damit für therapieresistente Patienten (gemäß den Einschlusskriterien der beiden Studien) und nicht explizit therapieresistente Populationen (gemäß den Einschlusskriterien der anderen Studien) gleichermaßen.

### 5.3.3.4 Versorgungssetting

Zur Bewertung der Subgruppen zum Versorgungssetting wurden Studien herangezogen, welche entweder nur ambulante oder nur stationäre bzw. teilstationäre Patienten behandelten. Es lagen keine Subgruppenanalysen stratifiziert nach Behandlungssetting für Studien vor, welche sowohl ambulante als auch stationäre Patienten rekrutierten.

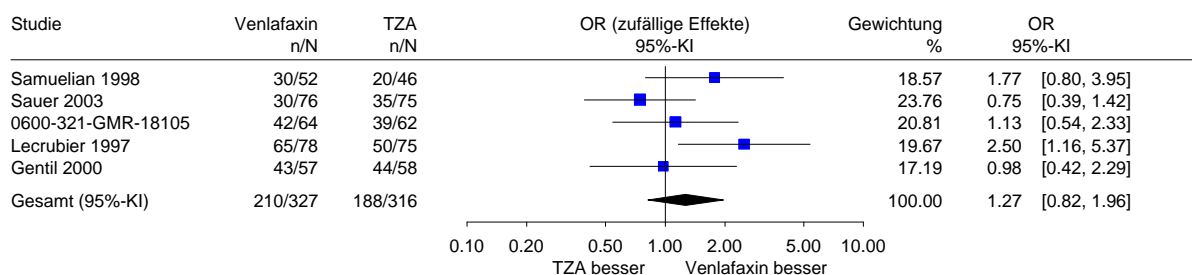
Insgesamt enthielt der Studienpool 3 Studien mit ausschließlich stationären Patienten. Es handelte sich hierbei um aktivkontrollierte Studien mit den Komparatoren Fluoxetin, Imipramin und Nortriptylin, sodass ein Vergleich zu den ambulanten Studien für den TZA-Pool durchführbar war. Für die einzelne Studie mit Fluoxetin als Komparator war ein Interaktionstest gegenüber ambulanten SSRI-Studien nicht sinnvoll durchführbar. Ihre Einzelergebnisse werden im Folgenden diskutiert:

Bezogen auf die Gesamt-Meta-Analysen und limitierte Studieneinzelergebnisse zum Gesamtscore stimmte das Einzelergebnis von Tzanakaki 2000 jeweils mit den Schlussfolgerungen zur Beleglage für die Gesamt-Meta-Analysen zu Remission und Gesamtscores weitgehend überein (jeweils SSRI- und Fluoxetinvergleich). Eine Ausnahme bildeten die Resultate für Ansprechraten im SSRI- und Fluoxetinvergleich. Die Gesamt-Meta-Analysen erbrachten hier einen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin anhand eines statistisch signifikanten Ergebnisses. Tzanakaki 2000 zeigte hingegen zwar numerische

Vorteile für Venlafaxin, eine statistische Signifikanz ergab sich jedoch nicht. Insgesamt war das Studieneinzelergebnis von Tzanakaki aber in Übereinkunft mit den meisten Studien, die in diese Gesamt-Meta-Analysen einfließen. Aufgrund der numerisch überwiegenden Vorteile von Venlafaxin hatte sich jeweils eine statistische Signifikanz des Gesamtschätzers ergeben. Somit ist auch in diesem Fall nicht von gegenläufigen Resultaten zum Gesamteffekt für Tzanakaki 2000 auszugehen.

In der Meta-Regression zu Venlafaxin und TZA im Vergleich von ambulanten und stationären Patienten ergab sich für den Parameter Ansprechrate eine statistisch signifikante Interaktion (zum Signifikanzniveau 0,2;  $p = 0,08$ ). Um diesem Effekt nachzugehen, wurden die Daten getrennt für einen Studienpool ambulanter und stationärer Patienten im Vergleich von Venlafaxin und TZA in Meta-Analysen evaluiert.

Response (Setting: ambulant)  
Venlafaxin vs. TZA

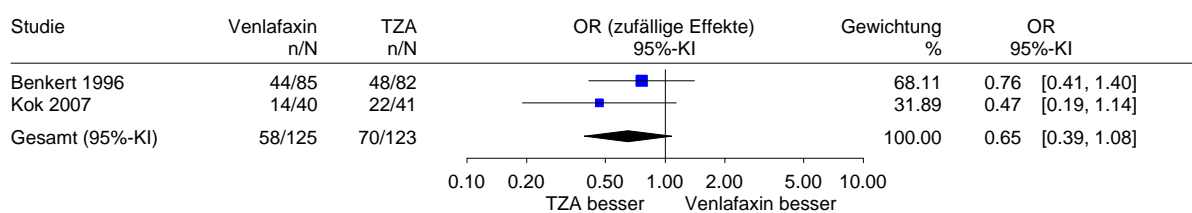


Heterogenität:  $Q=6.74$ ,  $df=4$  ( $p=0.150$ ),  $I^2=40.7\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.06 ( $p=0.288$ ),  $\tau^2=0.101$

Abbildung 157: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. TZA, ambulant

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, TZA: tri- und tetrazyklische Antidepressiva, vs.: versus

Response (Setting: stationär)  
Venlafaxin vs. TZA



Heterogenität:  $Q=0.79$ ,  $df=1$  ( $p=0.374$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.67 ( $p=0.094$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 158: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. TZA, stationär

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, TZA: tri- und tetrazyklische Antidepressiva, vs.: versus

Für beide Subpools der Studien (ambulant und stationär) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Venlafaxin und TZA für den Parameter Ansprechen (Abbildung 157 und Abbildung 158).

Zusammenfassend zeigte sich in der Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber TZA für ambulante und stationäre Patienten. Bezogen auf eine relevante stationäre Studie ließ sich kein klarer Unterschied in der antidepressiven Wirkung zu den übrigen SSRI- bzw. Fluoxetin-kontrollierten Studien eruieren.

### **5.3.3.5 Vorliegen psychiatrischer und / oder somatischer Komorbidität**

Wie bei der Therapieresistenz waren in vielen Venlafaxinstudien verschiedene Formen von Komorbiditäten ausgeschlossen. Dies erschwerte auch hier die Operationalisierung von Subgruppen nach Komorbiditäten, als man von einer relativ heterogenen Patientenpopulation ausgehen musste. Um aber eine standardisierte Erfassung von Daten zu komorbiden Patienten als Bewertungsgrundlage zu haben, wurde für die Operationalisierung dieser Subgruppe vorausgesetzt, dass relevante Studien explizit einen Einschluss von Patienten beschrieben, die eine bestimmte Komorbidität anhand eines geeigneten Diagnosekriteriums (ICD-10, DSM) aufwiesen. In den eingeschlossenen Studien für Venlafaxin war eine Studie vorhanden, die ein derartiges Einschlusskriterium beinhaltete.

Bei De Vasconcelos Cunha 2007, einer placebokontrollierten Studie mit älteren Patienten, mussten die Teilnehmer neben der Diagnose MDD nach DSM-IV auch das Kriterium einer leichten oder mittelschweren Demenz nach DSM-IV erfüllen. Ein Interaktionstest mit nur einer Studie in der zu untersuchenden Merkmalsgruppe ist nicht sinnvoll durchführbar, weshalb hier die Einzelstudie im Rahmen der Gesamt-Meta-Analysen betrachtet wird. Abbildung 73 und Abbildung 86 stellen die Resultate placebokontrollierter Studien für Ansprechraten und Depressionsskalen-Gesamtscores dar. Es fällt auf, dass die Ergebnisse der o. g. Studie für die Ansprechraten sich vom sonstigen Trend unterscheiden (nicht statistisch signifikantes Resultat mit numerischem Vorteil für Placebo). Auch bei den Gesamtscores der Depressionsskalen zeigt die Studie kein statistisch signifikantes Ergebnis bei jedoch numerischem Vorteil für Venlafaxin, auch dieses Ergebnis deckt sich nicht mit dem Gesamtbild der Meta-Analyse.

Eine genauere Betrachtung dieser Studie erschien somit angebracht. Wie bereits erwähnt, handelte es sich nicht nur um eine Patientenpopulation mit Demenz als Komorbidität, sondern auch um eine Population älterer Patienten. Wie unter 5.3.3.6 dargestellt, zeigte sich für die Subgruppe älterer Patienten (inklusive der Studie von De Vasconcelos Cunha 2007) ein geringerer antidepressiver Effekt als für die jüngere Population. Es war somit zu hinterfragen, ob die beschriebenen gegenläufigen Effektivitätsresultate der Studie auf die Demenz, das Alter oder beide Merkmale der Population zurückzuführen waren. In jedem Fall wurde der

Effekt des Alters im Gegensatz zur Demenz in einer zweiten Studie und einer folgenden Meta-Analyse bestätigt.

Es blieb somit unklar, ob die Komorbidität Demenz einen Einfluss auf die antidepressive Wirkung hat.

### 5.3.3.6 Alter

Für eine Subgruppenanalyse nach Alter wurden Studien herangezogen, die ausschließlich eine bestimmte Altersgruppe untersuchten und somit als Gesamtstudie in die Analyse eingehen konnten. Außerdem konnten Subgruppenanalysen einzelner Studien eingehen, die eine Stratifizierung nach Alter in ältere und jüngere Patienten (älter oder jünger als 65 oder 60 Jahre) vornahmen. Bei dieser Altersgrenze von 60 bzw. 65 Jahren für ältere Patienten beinhaltete der Venlafaxin-Studienpool 16 Studien, die ausschließlich jüngere Patienten einschlossen (eine Studie zwischen 18 und 55 Jahren), und 7 Studien mit Patienten  $\geq 60$  bzw. 65 Jahre. Relevante Subgruppenanalysen einzelner Studien waren nicht vorhanden.

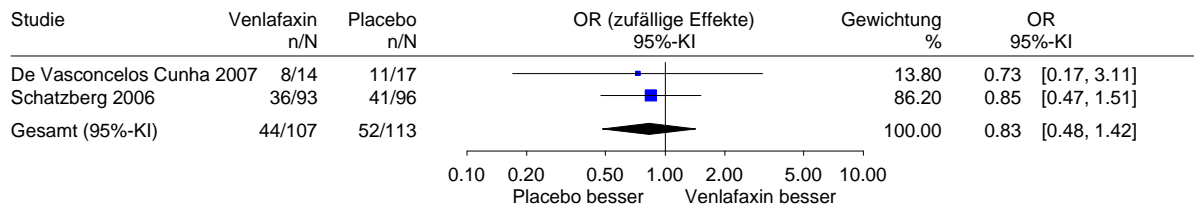
Aus den vorhandenen Studien ergaben sich relevante Meta-Regressionspools zur Untersuchung der antidepressiven Wirkung und unerwünschter Ereignisse für den Vergleich von Venlafaxin mit Placebo, SSRI und TZA in der „Kurzzeit“-Akuttherapie.

Im Bereich der unerwünschten Ereignisse ergaben die Meta-Regressionen zu Venlafaxin und Placebo, TZA sowie SSRI im Vergleich von älteren und jüngeren Patienten keine statistisch signifikanten Interaktionen (zum Signifikanzniveau 0,2) zwischen dem Alter und dem Behandlungseffekt (Parameter: Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen; Placebo:  $p = 0,98$ ; TZA:  $p = 0,44$ ; SSRI:  $p = 0,60$ ).

Für die antidepressive Wirkung zeigte sich im Vergleich von Venlafaxin und SSRI keine statistisch signifikante Interaktion (zum Signifikanzniveau 0,2) zwischen dem Alter und dem Behandlungseffekt für die Ansprechrate (SSRI:  $p = 0,71$ ).

Die Meta-Regressionen zu Venlafaxin und Placebo sowie TZA im Altersvergleich zeigten statistisch signifikante Ergebnisse (zum Signifikanzniveau 0,2; Placebo:  $p = 0,001$ ; TZA:  $p = 0,18$ ) für die Ansprechrate und damit eine Interaktion zwischen Alter und Behandlungseffekt. Dieser Effekt wurde getrennt für einen Studienpool älterer und jüngerer Patienten im Vergleich von Venlafaxin und Placebo sowie TZA in Meta-Analysen evaluiert.

Response (Alter > 60/65)  
Venlafaxin vs. Placebo

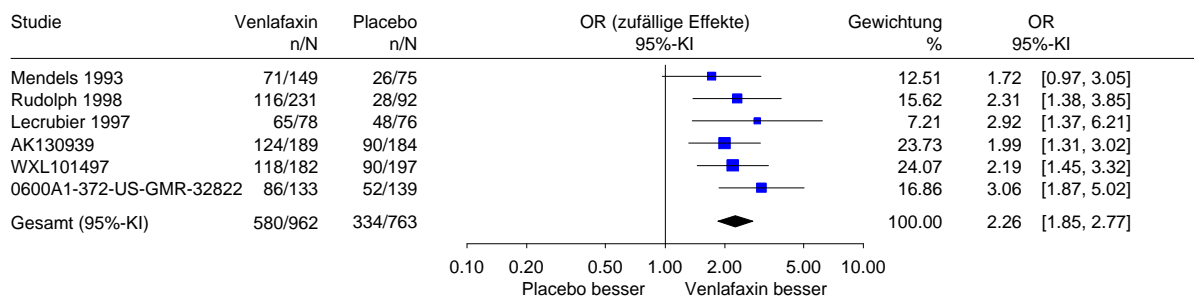


Heterogenität:  $Q=0.04$ ,  $df=1$  ( $p=0.848$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.68 ( $p=0.497$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 159: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Placebo, ältere Patienten

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response (Alter 18 - 55/60/65)  
Venlafaxin vs. Placebo

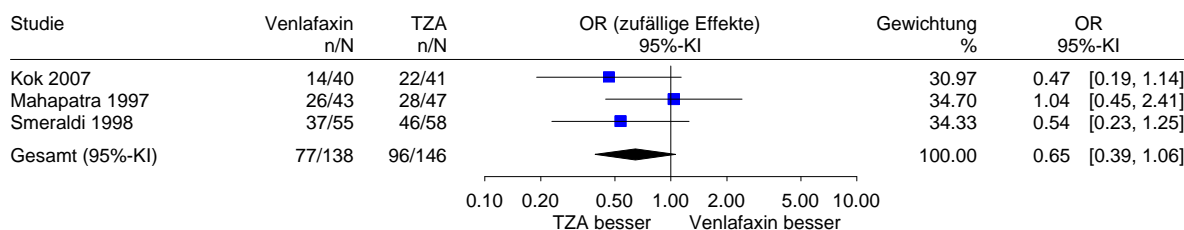


Heterogenität:  $Q=3.15$ ,  $df=5$  ( $p=0.677$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=7.88 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 160: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Placebo, jüngere Patienten

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response (>65 Jahre)  
Venlafaxin vs. TZA

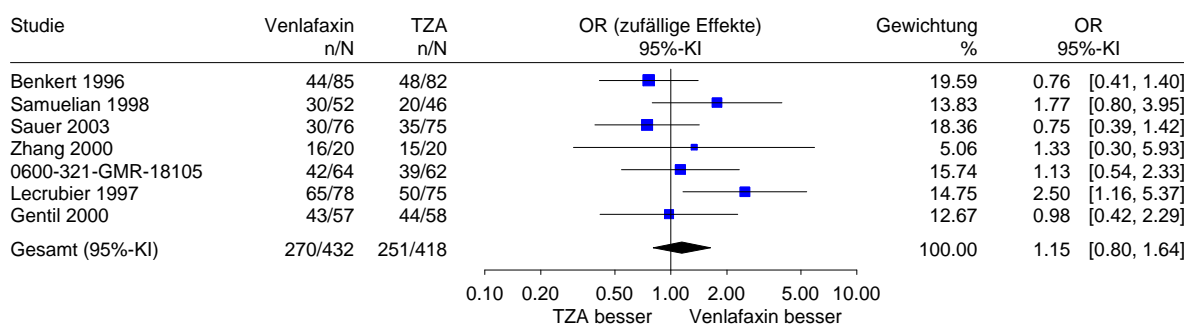


Heterogenität:  $Q=1.91$ ,  $df=2$  ( $p=0.384$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\ Score=-1.73$  ( $p=0.084$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 161: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. TZA, ältere Patienten

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, TZA: tri- und tetrazyklische Antidepressiva, vs.: versus

Response (18-65 Jahre)  
Venlafaxin vs. TZA



Heterogenität:  $Q=8.72$ ,  $df=6$  ( $p=0.190$ ),  $I^2=31.2\%$   
Gesamteffekt:  $Z\ Score=0.76$  ( $p=0.450$ ),  $\tau^2=0.070$

Abbildung 162: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. TZA, jüngere Patienten

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, TZA: tri- und tetrazyklische Antidepressiva, vs.: versus

Im Vergleich von Venlafaxin und Placebo zeigte sich für den Subpool der jüngeren Studienpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo zugunsten von Venlafaxin für den Parameter Ansprechen (Abbildung 160). Im Gegensatz hierzu erbrachte die Analyse für den Subpool der älteren Studienpopulation keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Interessant ist hierbei das Resultat für ältere Patienten (siehe hierzu auch Diskussion, Abschnitt 6). Zwar basiert dieses Ergebnis lediglich auf 2 placebokontrollierten Studien, diese weisen jedoch einen homogenen Effekt auf. Betrachtet man Abbildung 73 (Gesamt-Analyse zum Ansprechen Venlafaxin vs. Placebo), so ist bereits hier zu erkennen, dass diese 2 Studien die einzigen sind, die keinen numerischen Vorteil für Venlafaxin gegenüber Placebo darlegen.

Zusammenfassend zeigte sich in der Akuttherapie der Depression ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo bei jüngeren Patienten. Für die Therapie älterer Patienten ergab sich kein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo.

Der Vergleich von Venlafaxin und TZA erbrachte für beide Subpools (jüngere und ältere Patienten) keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Parameter Ansprechen (Abbildung 161 und Abbildung 162). Somit zeigte sich in der Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber TZA für beide Altersgruppen.

Für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo, SSRI bzw. TZA ergab sich kein Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen Alter und Behandlungseffekt im Bereich unerwünschter Ereignisse. Ebenso zeigte sich kein Hinweis auf eine relevante Interaktion für den Vergleich von Venlafaxin und SSRI für die antidepressive Wirkung. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gegenüber diesen Substanzen gilt damit für alle untersuchten Altersklassen.

### **5.3.3.7 Dosis**

Der eingeschlossene Studienpool enthielt zahlreiche Variationen in Bezug auf die Dosis der Testpräparate (verschiedene Dosisstärken, flexible und fixe Dosierungsschemata). Die meisten Studien verwendeten allerdings flexible Dosierungsbereiche, welche in der Gesamtschau große Überschneidungen zeigten. Aufgrund dieser überwiegenden Ähnlichkeit, aber hauptsächlich auch wegen der homogenen Datenlage in den allgemeinen Meta-Analysen (zu antidepressiver Wirkung und unerwünschten Ereignissen) wurde von einer separaten Analyse der Dosisvariationen abgesehen. Es gab keinen Hinweis für eine maßgebliche Abweichung in Bezug auf die antidepressive Wirkung bei Dosisvariationen.

### **5.3.3.8 Begleitende antidepressive Behandlungen**

Auch im Bereich begleitender antidepressiver Behandlungen waren in vielen Venlafaxin-studien einige Entitäten ausgeschlossen (z. B. verschiedene Formen von Psychotherapie). Dies erschwerte auch hier die Operationalisierung von Subgruppen.

Es lagen in den eingeschlossenen Studien keine speziellen Subgruppenanalysen zu begleitenden antidepressiven Behandlungen vor. Auch Studien mit einem expliziten Einschluss von Patienten, die eine bestimmte Zusatzbehandlung erhielten, waren nicht vorhanden. In den eingeschlossenen Studien für Venlafaxin waren somit keine Studien vorhanden, die eine Bewertung von Subgruppen mit verschiedenen antidepressiven Begleitbehandlungen ermöglicht hätten.

### **5.3.3.9 Spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik**

Zur Bewertung von Subgruppen mit relevanter Einzelsymptomatik wurde, ebenfalls aufgrund divergierender Ausschlusskriterien etc., ein konkreter Einschluss von Patienten mit einem

definierten Einzelsymptom vorausgesetzt (z. B. anhand bestimmter Skalenwerte zu Einzelsymptomen). Hiernach ergab sich eine relevante aktiv- und placebokontrollierte Studie (Komparator Fluoxetin), welche explizit Patienten mit Angstsymptomen anhand von Covi-Scores bei Studienbeginn einschloss [89].

Es sei erwähnt, dass für Silverstone 1999 eine weitere Publikation vorlag [123], die eine Subgruppe von Patienten mit Major Depression und komorbider generalisierter Angststörung untersuchte. Da es sich aber um eine Post-hoc-Analyse handelte und Zweifel an der Vergleichbarkeit der Gruppen in Bezug auf die Symptomschwere bestanden, wurde diese Publikation aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Für die Resultate der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Publikation inklusive des Studienberichts erfolgte eine Subgruppenbetrachtung. Ein Interaktionstest mit nur einer Studie in der zu untersuchenden Merkmalsgruppe war auch hier nicht sinnvoll durchführbar, weshalb eine Evaluierung der Einzelstudie in den Gesamt-Meta-Analysen erfolgte. Zusammenfassend stimmte das Einzelergebnis von Silverstone 1999 jeweils mit den Schlussfolgerungen zur Beleglage für die Gesamt-Meta-Analysen zu Remission, Ansprechen und Gesamtscores weitgehend überein (jeweils im Placebo-, SSRI- und Fluoxetinvergleich). Eine Ausnahme bildeten die Resultate für Ansprechraten im SSRI- und Fluoxetinvergleich. Die Gesamt-Meta-Analysen erbrachten hier einen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin anhand eines statistisch signifikanten Ergebnisses. Silverstone 1999 zeigte hingegen zwar numerische Vorteile für Venlafaxin, eine statistische Signifikanz ergab sich jedoch nicht. Insgesamt war das Studieneinzelergebnis von Silverstone aber in Übereinkunft mit den meisten Studien, die in diese Gesamt-Meta-Analysen einfließen. Aufgrund der numerisch überwiegenden Vorteile von Venlafaxin hatte sich jeweils eine statistische Signifikanz des Gesamtschätzers ergeben. Somit ist auch in diesem Fall nicht von gegenläufigen Resultaten zum Gesamteffekt für Silverstone 1999 auszugehen.

Zusammenfassend ließ sich kein klarer Unterschied in der antidepressiven Wirkung zwischen der in einer Studie eingeschlossenen Population von Angstpatienten und den übrigen placebo- und SSRI- bzw. Fluoxetin-kontrollierten Studien eruieren.

Es sei darauf hingewiesen, dass das Kriterium des konkreten Einschlusses von Patienten mit einem definierten Skalenwert auch für einige der Studien mit älteren Patienten galt. Hier durfte häufig ein bestimmter MMSE-Score zu Studienbeginn nicht unterschritten werden. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um eine Patientenpopulation ohne größere kognitive Einbußen zu rekrutieren. Ein expliziter Einschluss einer Patientengruppe mit einer relevanten Einzelsymptomatik lag somit nicht vor.



### 5.3.4 Sensitivitätsanalysen

Wie bereits unter 5.3.1.2.1 erwähnt, wurde die Studienqualität von 17 Studien als mit groben Mängeln behaftet eingeschätzt. Dies machte eine gesonderte Ergebnisbewertung notwendig.

Für die jeweiligen Zielparameter, welche Belege oder Hinweise auf eine Über- bzw. Unterlegenheit von Venlafaxin zeigten und welche unter Beteiligung von Studien mit groben Mängeln zustande kamen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Wie auch Tabelle 94 zu entnehmen ist, handelte es sich hierbei um folgende Zielparameter und Vergleiche:

- Remission, Venlafaxin versus Placebo, Nutzenbeleg für Venlafaxin
- Ansprechen, Venlafaxin versus Placebo, Nutzenbeleg für Venlafaxin
- Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin versus Placebo, Nutzenbeleg für Venlafaxin
- Ansprechen, Venlafaxin versus SSRI und Fluoxetin, Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Venlafaxin versus SSRI und Fluoxetin, Beleg für einen größeren Schaden von Venlafaxin
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Venlafaxin versus TZA, Beleg für einen geringeren Schaden von Venlafaxin
- Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse, Venlafaxin versus SSRI und Fluoxetin, Beleg für einen größeren Schaden von Venlafaxin

Zur Überprüfung dieser Ergebnisse hinsichtlich der Studienqualität wurden Meta-Analysen allein auf Basis der Studien mit leichten oder keinen Mängeln durchgeführt. Diese Analysen sind im Anhang dargestellt (siehe Abbildung 231 bis Abbildung 240).

Die Ergebnisse des jeweils kompletten Studienpools für die o. g. Zielgrößen, wie sie auch der Beleglage (Tabelle 93 und Tabelle 94) zu entnehmen sind, wurden in allen Fällen auch anhand der Meta-Analysen ohne Hinzunahme von Studien mit groben Mängeln bestätigt. Damit sind die o. g. Schlussfolgerungen als robust hinsichtlich der Studienqualität anzusehen.

Ein zweites Kriterium zur Durchführung von Sensitivitätsanalysen war eine hohe Heterogenität der Ursprungsanalyse unter Beteiligung von Studien mit groben Mängeln. Dies betraf folgende Zielparameter und Vergleiche:

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Venlafaxin versus Placebo
- Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse, Venlafaxin versus Placebo

Zur Überprüfung der Ergebnisse wurden Meta-Analysen allein auf Basis der Studien mit leichten oder keinen Mängeln durchgeführt. Diese Analysen finden sich im Anhang bzw. im entsprechenden Ergebnisteil (siehe Abbildung 215 und Abbildung 139).

Die Ergebnisse des jeweils kompletten Studienpools für die o. g. Zielgrößen wurden nur in einem der beiden Fälle auch anhand der Meta-Analysen ohne Studien mit groben Mängeln bestätigt (Ergebnis mit hoher Heterogenität). Es handelte sich um die Analyse der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse im Vergleich von Venlafaxin und Placebo, deren Schlussfolgerung damit als robust hinsichtlich der Studienqualität anzusehen war (Details siehe Abschnitt 5.3.2.9.1).

Im Fall der Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse im Vergleich von Venlafaxin und Placebo erbrachte die Sensitivitätsanalyse ohne Studien mit groben Mängeln eine verminderte Heterogenität. Die Heterogenität im Gesamtpool war damit zumindest teilweise durch die Studienqualität erklärbar (Details siehe Abschnitt 5.3.2.9.1).

### **5.3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse – Venlafaxin**

Eine zusammenfassende Übersicht über die verfügbaren Daten der für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Zielgrößen ist in Tabelle 92 dargestellt. Tabelle 93 und Tabelle 94 liefern einen Gesamtüberblick zur Beleglage für alle Zielgrößen.

#### **Ergebnis der Recherche**

Mittels ausführlicher Recherche in bibliografischen Datenbanken, der Suche in Literaturverzeichnissen relevanter Übersichtsartikel und HTA-Berichten, einer Recherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Zulassungsdokumenten sowie Anfragen an die Hersteller wurden insgesamt 62 relevante Studien identifiziert, zu denen hinreichend transparente Informationen vorlagen und die deshalb in die Nutzenbewertung eingingen.

#### **Design und Qualität der relevanten Studien**

In 51 der in die Nutzenbewertung eingegangenen Studienphasen wurde die Wirkung von Venlafaxin in der Akuttherapie bei Patienten ab 18 Jahren untersucht. Zusätzliche 7 Studien befassten sich mit der Akuttherapie bei älteren Patienten und weitere 2 Studien beinhalteten die Behandlung therapieresistenter Patienten. Drei Langzeitstudien konnten in diese Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Es handelte sich um eine Studie zur Rückfallprävention und 2 Studien zur Rezidivprophylaxe. Alle Studien waren randomisiert, doppelblind und aktiv- und / oder placebokontrolliert.

In der Summe war die Studien- bzw. Publikationsqualität der Mehrzahl der Studien eher mäßig: 17 von 60 Akutstudien hatten grobe Mängel. Lediglich 3 Akutstudien wurden mit der Einschätzung „keine Mängel“ bewertet. Die 3 Langzeitstudien wurden als mit leichten Mängeln behaftet bewertet.

#### **Ergebnisse zu Therapiezielen Venlafaxin**

Die Zusammenfassung konzentriert sich auf den Vergleich von Venlafaxin mit Placebo sowie mit den Wirkstoffklassen SSRI und TZA. An dieser Stelle wird auf die Darstellung von Ergebnissen zu Einzelsubstanzvergleichen verzichtet, die nicht mit einer Über- oder Unterlegenheit einer Substanz einhergingen. Diese Resultate zu einzelnen Komparatoren können Tabelle 94 entnommen werden. Die Interpretation stetiger Zielgrößen (Ergebnisse von Skalen) beinhaltet neben der Bewertung der statistischen Signifikanz zusätzlich eine Beurteilung der Relevanz von Gruppenunterschieden (siehe 4.4).

## **Remission**

Für die Zielgröße Remission zeigte sich in den Meta-Analysen ein statistisch signifikanter Vorteil von Venlafaxin gegenüber Placebo (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,97 [1,64; 2,35]). Im Vergleich von Venlafaxin zu aktiven Komparatoren der Wirkstoffklassen SSRI und TZA wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Remissionsraten beobachtet (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: 1,12 [0,98; 1,28]; 0,99 [0,58; 1,71]). Im Vergleich von Bupropion und Venlafaxin ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Venlafaxin (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,39 [1,04; 1,84]).

Damit ergab sich für die Zielgröße Remission in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin. Der Vergleich von Venlafaxin mit den Wirkstoffklassen SSRI und TZA erbrachte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin. Im Vergleich von Venlafaxin und Bupropion zeigte sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin.

## **Änderung der depressiven Symptomatik**

### **Ansprechen (Response)**

Für die Ansprechraten ergab sich, wie bei der Remission, ein statistisch signifikanter Vorteil von Venlafaxin gegenüber Placebo (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 2,04 [1,74; 2,38]). Ein statistisch signifikanter Vorteil von Venlafaxin wurde hierbei auch für den Vergleich zu SSRI und der Einzelsubstanz Fluoxetin beobachtet (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: 1,20 [1,07; 1,35]; 1,26 [1,07; 1,48]). Im Vergleich von Venlafaxin zu TZAs ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,98 [0,71; 1,35]). Der zweite Einzelsubstanzvergleich mit statistisch signifikantem Vorteil von Venlafaxin war der gegenüber Bupropion (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,43 [1,06; 1,91]).

Somit ergab sich für die Zielgröße Ansprechen in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse SSRI erbrachte einen Beleg für einen Zusatznutzen, welcher auch in der Einzelsubstanzanalyse gegenüber Fluoxetin beobachtet wurde. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse TZA erbrachte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin. Im Vergleich von Venlafaxin und Bupropion zeigte sich hingegen ein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin.

### **Depressionsskalen (mittlere Veränderung des Gesamtscores)**

Zusammenfassend zeigte sich für die Gesamtscores der Depressionsskalen in der Akuttherapie der Depression für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil für Venlafaxin. Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war auszugehen (Hedges' g [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,40 [-0,47; -0,32]).

Der Vergleich von Venlafaxin und SSRI ergab ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Venlafaxin (Hedges'  $g$  [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,09 [-0,16; -0,02]). Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse TZA zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,47 [-0,73; 1,68]).

Somit ergaben die Studien auf Basis des Parameters Gesamtscore von Depressionsskalen in der Akuttherapie der Depression einen Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin im Vergleich zu Placebo. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse TZA erbrachte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin. Die Untersuchung gegenüber der Wirkstoffklasse SSRI erbrachte ein Resultat, dessen Relevanz nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte. Der Zusatznutzen blieb hierbei unklar und wurde nicht belegt.

## **Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen**

### **Angst**

Daten zum Einfluss auf eine Angstsymptomatik (gemessen anhand von HAMA, HADS, BSA und Covi) wurden in 18 Studien berichtet. Hierbei lag jedoch für eine Studie, welche separat zu betrachten war, kein Nutzen gegenüber Placebo für die Ansprechrate vor, weshalb nur die Studiendaten von 17 Studien in die Bewertung eingingen.

Die Meta-Analyse der HAMA ergab in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -2,85 [-3,90; -1,80]). Eine Relevanz des Effekts war hierbei gegeben, sodass ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin vorlag. In der Therapie zur Rezidivprophylaxe blieb der Nutzen im Vergleich von Venlafaxin und Placebo unklar und es lag kein Beleg für einen Nutzen vor, unter Berücksichtigung der nicht mit Sicherheit einzuschätzenden Relevanz des beobachteten Effekts (Mittelwerte zum Studienende [Standardfehler]: Venlafaxin 6,5 [0,6], Placebo 8,4 [0,7],  $p = 0,03$ ). Der Vergleich mit der Wirkstoffklasse SSRI zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied und somit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,21 [-0,34; 0,76]).

Für die HADS-Angst-Subskala konnte für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo in einer Studie die Relevanz des Effekts aufgrund fehlender Werte nicht eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar und es ergab sich kein Beleg für einen Nutzen. Der Vergleich von Venlafaxin und TZA zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen und keinen Zusatznutzen von Venlafaxin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,09 [-0,98; 1,16]).

Die Daten einer Studie zur BSA erbrachten einen nicht statistisch signifikanten Unterschied

zwischen den Behandlungsgruppen (Venlafaxin, Imipramin und Placebo) für den Gesamtscore. Somit ergab sich für die BSA in der Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo.

Für die Covi-Skala wurde für eine Studie eine statistisch signifikante Überlegenheit von Venlafaxin gegenüber Placebo berichtet, welche nicht anhand von Werten nachvollzogen werden konnte. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar und wurde nicht belegt.

Zusammenfassend zeigte sich für die Zielgröße Angstsymptomatik in der Akuttherapie der Depression im Vergleich von Placebo und Venlafaxin ein heterogenes Bild bezogen auf die verschiedenen Messinstrumente. Es ist jedoch zu beachten, dass bei 3 der 4 Skalen jeweils nur für eine Studie Daten zum Placebovergleich vorlagen und damit die Schlussfolgerung für diese Skala jeweils durch eine Studie bestimmt wurde. Zusätzlich war in 2 Fällen ein statistisch signifikantes Ergebnis berichtet, dessen Relevanz wegen fehlender Daten fraglich blieb. Die stärkste Evidenz für den Vergleich des Einflusses auf eine Angstsymptomatik gegenüber Placebo lieferte die Meta-Analyse der HAMA. Insgesamt ist somit für die Akuttherapie von einem Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo auszugehen. In der Therapie zur Rezidivprophylaxe hingegen blieb der Nutzen von Venlafaxin unklar und es lag kein Beleg für einen Nutzen vor. Ein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber den Wirkstoffklassen SSRI und TZA in der Akuttherapie wurde nicht beobachtet.

### **Schmerz**

Daten zum Einfluss von Venlafaxin auf eine Schmerzsymptomatik (gemessen anhand der VAS) wurden in einer Studie erhoben und berichtet. Da es sich hierbei um einen Einzelsubstanzvergleich handelte, in dem auch keine Über- oder Unterlegenheit von Venlafaxin gezeigt wurde, wird an dieser Stelle auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet (siehe Tabelle 94).

### **Kognition**

Daten zum Einfluss von Venlafaxin auf die Kognition (gemessen anhand von d2-Test, MMSE und CFQ) wurden in 4 Studien berichtet. Da es sich hierbei ebenfalls nur um Einzelsubstanzvergleiche handelte, die mit keiner Über- oder Unterlegenheit von Venlafaxin einhergingen, werden die Ergebnisse an dieser Stelle nicht dargestellt (siehe Tabelle 94).

### **Schlaf**

Daten zum Einfluss von Venlafaxin auf den Schlaf (gemessen anhand des Clinical Interview-Sleep Section) wurden in einer Studie erhoben und berichtet. Auch hier handelte es sich um

einen Einzelsubstanzvergleich, der nicht mit einer Über- oder Unterlegenheit von Venlafaxin verbunden war; auf eine Darstellung wird an dieser Stelle verzichtet (siehe Tabelle 94).

### **Energie**

Daten zum Einfluss auf Energie und Motivation (gemessen anhand des MEI) wurden in 2 Studien erhoben und berichtet.

Die Meta-Analyse des MEI ergab im Vergleich von Venlafaxin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 7,19 [4,27; 10,12]). Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Somit blieb der Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo anhand der Analyse der Daten zum Einfluss auf Energie und Motivation in der Akuttherapie der Depression unklar. Es ergab sich kein Beleg für einen Nutzen.

### **Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik**

Für diese Nutzenbewertung konnten 3 Studien identifiziert werden, in denen über mindestens 6 Monate doppelblind und nach Randomisierung Rückfall- bzw. Rezidivraten evaluiert wurden. Alle 3 Studien waren sogenannte randomized withdrawal studies. Es handelte sich um eine Studie zur Beurteilung der Rückfallprävention. Die 2 weiteren Langzeitstudien untersuchten die Rezidivprophylaxe in der Genesungsphase der antidepressiven Therapie.

Mit einer Rückfallwahrscheinlichkeit von 28 % für Venlafaxin und 52 % ( $p < 0,001$ ) für Placebo war Venlafaxin dem Placebo in der Verhinderung von Rückfällen in der Auswertung dieser einen Rückfallpräventionsstudie statistisch signifikant überlegen. Bezüglich der Depressionsskalen wurde zum Ende der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied in der mittleren Veränderung des HAMD-21-Scores zugunsten von Venlafaxin beobachtet, welches eine kleinere mittlere Veränderung und damit stabilere Werte über die Zeit zeigte. Bezogen auf die Mittelwertdifferenz erbrachte dieses Ergebnis einen relevanten Effekt (Behandlungsunterschied für eine Studie, Venlafaxin vs. Placebo [95 %-KI]: -4,2 [-6,24; -2,16]).

Die Langzeitstudien zur Rezidivprophylaxe zeigten in Bezug auf die Rezidive im Vergleich von Venlafaxin und Placebo statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der aktiven Substanz (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse zur Rezidivdefinition 2: 0,27 [0,18; 0,40]). Das Resultat der Meta-Analyse zu Depressionsskalen für diese Studien hatte eine hohe Heterogenität (WMD [95 %-KI] der Einzelstudien: -1,60 [-3,54; 0,34]; -4,50 [-6,84; -2,16]). Bezogen auf die Resultate der Einzelstudien zeigte sich hierbei ein Effekt zugunsten von Venlafaxin, dessen Relevanz jedoch nicht mit Sicherheit einzuschätzen war.

Insgesamt zeigte sich anhand der Ergebnisse der einzigen eingeschlossenen Langzeitstudie zur Rückfallprävention ein Hinweis auf einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo.

Die Ergebnisse der 2 eingeschlossenen Langzeitstudien zur Rezidivprophylaxe ergaben einen Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo.

### **Mortalität**

Hinsichtlich des Parameters Mortalität ergab sich kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin gegenüber Placebo. Auch ein größerer bzw. geringerer Schaden gegenüber den Wirkstoffklassen SSRI und TZA wurde nicht belegt. Dieses Ergebnis ist unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten (keine primär auf Mortalität ausgerichteten Studien und sehr geringe Ereignisraten) zu interpretieren, weshalb an dieser Stelle auch keine Zahlenangaben zu Einzelergebnissen gemacht werden. Der Einfluss von Venlafaxin auf die Mortalität kann auf Basis der identifizierten Studien nicht abschließend geklärt werden.

### **Suizidalität**

Auch die Daten zur Zielgröße Suizidalität sind unter Berücksichtigung der limitierten Aussagekraft der Studien zu evaluieren, weshalb auch hier keine Zahlenangaben zu Einzelergebnissen gemacht werden. Es zeigte sich kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin gegenüber Placebo. Auch ein größerer bzw. geringerer Schaden gegenüber den aktiven Komparatorwirkstoffklassen SSRI und TZA wurde nicht belegt. Der Einfluss von Venlafaxin auf die Suizidalität kann auf Basis der identifizierten Studien nicht abschließend geklärt werden.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Daten zum Einfluss auf gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand SF-36, QLDS, Q-LES-Q und GLF) wurden in 9 Studien erhoben und berichtet.

Die Studie zur Rezidivprophylaxe berichtete einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo für den Summenscore psychische Gesundheit des SF-36, dessen Relevanz jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte (Mittelwerte zum Studienende [Standardfehler]: Venlafaxin 44,5 [1,3], Placebo 40,5 [1,3],  $p = 0,020$ ). Für den SF-36 Summenscore körperliche Gesundheit ergab sich ein nicht statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich von Venlafaxin und Placebo (Mittelwerte zum Studienende [Standardfehler]: Venlafaxin 52,6 [0,8], Placebo 53,3 [0,8],  $p = 0,490$ ). Damit blieb der Nutzen von Venlafaxin für den Summenscore psychische Gesundheit unklar und war nicht belegt. Für den Summenscore körperliche Gesundheit in der Rezidivprophylaxe der Depression ergab sich aus dem Vergleich zu Placebo ebenfalls kein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin.

Für die QLDS lieferten 2 relevante Studien Daten. Da es sich hierbei um Einzelsubstanzvergleiche handelte, in denen auch keine Über- oder Unterlegenheit von



Venlafaxin gezeigt wurde, wird an dieser Stelle auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet (siehe Tabelle 94).

Die Meta-Analysen des Q-LES-Q zeigten im Vergleich von Venlafaxin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin, dessen Relevanz jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 5,30 [2,58; 8,02]). Der Nutzen blieb daher unklar und war nicht belegt. Die Studie zur Rezidivprophylaxe berichtete einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo, dessen Relevanz jedoch ebenfalls nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte (Mittelwerte zum Studienende [Standardfehler]: Venlafaxin 72,3 [1,3], Placebo 67,3 [1,3],  $p = 0,004$ ). Daher blieb auch hier der Nutzen unklar und es ergab sich kein Beleg für einen Nutzen. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse SSRI ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied und damit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin in der Akuttherapie (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,47 [-1,94; 1,00]).

Für die GLF zeigten sich in einer Studie statistisch signifikant bessere Scores in der Venlafaxin-Gruppe zum Endpunkt im Vergleich zu Placebo (Mittelwerte zum Endpunkt [Standardabweichung]: Venlafaxin 55,7 [11,0], Placebo 50,9 [11,5],  $p = 0,002$ ). Die Relevanz des Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden, somit blieb der Nutzen unklar und es gab keinen Beleg für einen Nutzen.

Zusammenfassend blieb der Nutzen von Venlafaxin für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl in der Therapie zur Rezidivprophylaxe als auch in der Akuttherapie der Depression unklar. Es gab keinen Beleg für einen Nutzen.

Ein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber der Wirkstoffklasse SSRI für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Akuttherapie wurde nicht beobachtet.

### **Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit**

Daten zum Einfluss auf das soziale Funktionsniveau (gemessen anhand EWPS, SAS-SR und / oder SDS) wurden in 5 Studien erhoben und berichtet.

Für die EWPS lagen Daten zu einer Studie vor. Auch hier handelte es sich um einen Einzelsubstanzvergleich, der nicht mit einer Über- oder Unterlegenheit von Venlafaxin verbunden war; auf eine Darstellung wird an dieser Stelle verzichtet (siehe Tabelle 94).

Für die SAS-SR wurden zwar statistisch signifikante Vorteile von Venlafaxin gegenüber Placebo berichtet, aufgrund fehlender Werte blieb die Relevanz des Effekts jedoch unsicher. Für die Langzeittherapie zur Rezidivprophylaxe wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo berichtet, dessen Relevanz jedoch auch nicht sicher einschätzbar war (Mittelwerte zum Studienende [Standardfehler]: Venlafaxin 1,86 [0,04], Placebo 2,01 [0,04],  $p = 0,006$ ). Zusammenfassend blieb der Nutzen von Venlafaxin

gegenüber Placebo anhand der Daten zur SAS-SR für die Akuttherapie und die Rezidivprophylaxe unklar und es zeigte sich kein Beleg für einen Nutzen.

Für die SDS zeigte die Meta-Analyse im Vergleich von Venlafaxin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -3,06 [-4,19; -1,93]). Von einer Relevanz des Effekts war hierbei auszugehen. Somit ergab sich für die SDS in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin.

Zusammenfassend ergab sich hinsichtlich des Einflusses auf das soziale Funktionsniveau ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo in der ambulanten Akuttherapie der Depression („Kurzzeit“-Akutstudien). Es ist zu beachten, dass der Beleg für einen Nutzen anhand der Daten zur SDS zustande kam, einer Skala, die zur Bewertung des allgemeinen sozialen Funktionsniveaus dient. Die Ergebnisse zur SAS-SR konnten wegen fehlender Daten nicht abschließend interpretiert werden. Der Nutzen blieb unklar und war nicht belegt. Auch für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo in der Rezidivprophylaxe blieb der Nutzen unklar und es lag kein Beleg für einen Nutzen vor.

### **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

#### **Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse**

Im Bereich unerwünschter Arzneimittelwirkungen wurden zunächst die 3 Zielgrößen Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse untersucht.

Für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigten sich folgende Resultate: In der Akuttherapie der Depression ergab sich aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin für die Gesamtraten (OR [95 %-KI] der Einzelstudien, hohe Heterogenität: von 0,66 [0,24; 1,82] bis 18,57 [1,95; 176,49]). Die Analyse der Abbruchraten erbrachte einen Beleg für einen Schaden von Venlafaxin (OR [95 %-KI] der Einzelstudien, hohe Heterogenität: von 0,47 [0,19; 1,16] bis 6,19 [0,73; 52,41]; OR [95 %-KI] der Analyse ohne Studien mit groben Mängeln: 2,47 [1,81; 3,37]). Für die Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe ergab sich für beide Parameter kein Beleg für einen Schaden (keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Venlafaxin und Placebo; Rückfallprävention: 97 vs. 93 %,  $p = 0,112$  und 11 vs. 11 %,  $p = 0,796$ ; Rezidivprophylaxe: OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: 1,20 [0,83; 1,73] und 0,51 [0,26; 1,01]). Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse SSRI erbrachte für beide Zielparameter einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Venlafaxin und damit einen Beleg für einen größeren Schaden (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: 1,31 [1,14; 1,50] und 1,38 [1,15; 1,66]), welcher auch in der Einzelsubstananalyse gegenüber Fluoxetin

beobachtet wurde (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: 1,33 [1,14; 1,56] und 1,46 [1,17; 1,83]).

Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse TZA sowie mit weiteren Substanzen wies einige Unterschiede zwischen den beiden Zielgrößen auf, weshalb die Ergebnisse nun getrennt dargestellt werden:

Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse erbrachte der TZA-Vergleich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin und einen Beleg für einen geringeren Schaden, welcher sich auch in den Analysen gegenüber den Einzelsubstanzen Amitriptylin und Clomipramin zeigte (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: 0,65 [0,49; 0,86]; 0,47 [0,24; 0,93] und 0,55 [0,32; 0,95]). Im Vergleich von Venlafaxin und Trazodon schließlich zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Venlafaxin bei älteren Patienten und damit ein Hinweis für einen geringeren Schaden von Venlafaxin (20 vs. 37 %,  $p = 0,049$ ).

Für die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte sich im Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse TZA hingegen kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Venlafaxin anhand eines statistisch nicht signifikanten Unterschieds (RD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,01 [-0,04; 0,02]). Ausschließlich der Vergleich von Maprotilin und Venlafaxin erbrachte einen statistisch signifikanten Vorteil von Venlafaxin und damit einen Hinweis auf einen geringeren Schaden (RD [95 %-KI] der Einzelstudie: -0,09 [-0,17; -0,01]). Der Vergleich zur Einzelsubstanz Agomelatin erbrachte einen Beleg für einen größeren Schaden von Venlafaxin (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 3,76 [1,82; 7,75]).

Die Ergebnisse für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unterschieden sich insofern von den oben genannten Resultaten für die beiden anderen Parameter, als für keinen Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied erbracht wurde und damit kein Schaden bzw. größerer oder geringerer Schaden von Venlafaxin belegt wurde. Somit ergab sich in der Akuttherapie sowie der Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe (hohe Heterogenität) der Depression aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen / Einzelstudien: Akuttherapie: 1,27 [0,81; 2,00]; Rückfallprävention: 6 vs. 3 %,  $p = 0,171$  und Rezidivprophylaxe von 0,51 [0,15; 1,74] bis 2,18 [0,84; 5,67]). Der Vergleich von Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse SSRI und TZA erbrachte keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden (OR bzw. RD [95 %-KI] der Meta-Analysen: 0,96 [0,68; 1,34] bzw. 0,00 [-0,03; 0,04]).

### **Sexuelle Dysfunktion**

Daten zur sexuellen Dysfunktion (gemessen anhand des CSFQ) wurden in 2 Studien erhoben und berichtet.

Anhand von statistisch nicht signifikanten Unterschieden im CSFQ ergab sich in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Schaden von

Venlafaxin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,08 [-1,33; 1,17]). Somit zeigte sich für die Zielgröße sexuelle Dysfunktion in der Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin.

### **Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck**

Anhand der Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck ergab sich kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin gegenüber Placebo. Dieses Ergebnis ist unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten (keine primär auf Bluthochdruck ausgerichteten Studien und geringe Ereignisraten) zu interpretieren, weshalb an dieser Stelle auch keine Zahlenangaben zu Einzelergebnissen gemacht werden.

### **Komplikationen von Begleiterkrankungen (z. B. vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit)**

In den eingeschlossenen Studien für Venlafaxin waren keine adäquaten Informationen vorhanden, die eine Bewertung des Zielparameters Komplikationen von Begleiterkrankungen ermöglicht hätten.

### **Subgruppenanalysen**

#### *Geschlecht*

Ein Interaktionstest der vorhandenen Daten zum Depressionsskalen-Gesamtscore getrennt nach Geschlecht ergab kein statistisch signifikantes Ergebnis (zum Signifikanzniveau 0,2) für den Vergleich von Venlafaxin gegenüber Placebo, SSRI und Bupropion ( $p = 0,203$ ;  $0,91$ ;  $0,33$ ). Da keine Interaktion bestand, wurden auch keine Meta-Analysen getrennt nach Geschlecht durchgeführt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gilt damit für Männer und Frauen.

#### *Schweregrad*

Im Vergleich von Venlafaxin und Placebo sowie der Wirkstoffklasse TZA zeigte sich für keinen untersuchten Parameter (Ansprechen, Depressionsskalen-Gesamtscore; Placebo:  $p = 0,54$ ;  $0,74$ , TZA:  $p = 0,32$ ;  $0,61$ ) eine Interaktion zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem Behandlungseffekt (zum Signifikanzniveau 0,2). Zwei placebo- und Bupropion-kontrollierte Studien lieferten Daten stratifiziert anhand eines MADRS-Werts von 30 Punkten. Auch hier ergab eine durchgeführte Meta-Regression zwischen den 2 Schweregradgruppen im Vergleich von Venlafaxin und Placebo bzw. Bupropion kein statistisch signifikantes Resultat (zum Signifikanzniveau 0,2;  $p = 0,53$  bzw.  $0,75$ ). Die Einzelergebnisse einer Studie zum Vergleich von Venlafaxin und Agomelatin, welche Daten einer schwerer erkrankten Subgruppe lieferte, wichen vom Gesamtergebnis der Meta-Analyse zum Gesamtscore nicht ab.

Ein Interaktionstest anhand der bei Studienbeginn vorliegenden Depressionsskalen-Gesamtscores erbrachte lediglich ein statistisch signifikantes Ergebnis (zum Signifikanzniveau 0,2) für Ansprechen im Vergleich von Venlafaxin und SSRI ( $p = 0,08$ ). Aufgrund dieser Interaktion wurden weitere Meta-Analysen durchgeführt. Hierbei ergab sich für den Subpool der Studien mit prozentualer Erkrankungsschwere  $< 50\%$  des Maximalscores kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,10 [0,97; 1,25]). Für den Subpool der schwerer erkrankten Studienpopulation mit  $> 50\%$  zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Venlafaxin (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,46 [1,10; 1,95]). Dieses Ergebnis stand der nicht beobachteten Interaktion für den Gesamtscore im Vergleich SSRI und Venlafaxin und den Ergebnissen zweier Studien, die für schwerer erkrankte Subpopulationen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Sertralin bzw. Fluoxetin beobachteten, gegenüber.

Die Datenlage bezüglich einer relevanten Interaktion zwischen Schweregrad und Behandlungseffekt im Sinne eines Zusatznutzens von Venlafaxin gegenüber SSRI ausschließlich bei Patienten mit höherer Erkrankungsschwere war somit nicht eindeutig. Die Ergebnisse wurden deshalb nicht als Beleg, sondern als ein Hinweis darauf gewertet, dass der Zusatznutzen von Venlafaxin eher für Patienten mit höherem Schweregrad der Depression gilt als für Patienten mit niedrigerem Schweregrad.

Für den Vergleich von Venlafaxin mit Placebo, TZA oder Bupropion ergab sich kein Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen Schweregrad und Behandlungseffekt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gegenüber diesen Substanzen gilt damit für alle untersuchten Schweregrade. Daten einer Studie zum Vergleich von Venlafaxin und Agomelatin bei höherer Erkrankungsschwere lieferten kein vom Gesamtergebnis abweichendes Resultat und damit ebenfalls keinen Hinweis auf eine relevante Interaktion.

### *Behandlungsresistenz*

Ein Interaktionstest anhand der vorhandenen Daten zu 2 Studien mit therapieresistenten Patienten gegenüber dem Rest der SSRI-kontrollierten Studien zeigte keinen statistisch signifikanten Wert (zum Signifikanzniveau 0,2) und damit keine relevante Interaktion zwischen der Therapieresistenz und dem Effekt für den Parameter Ansprechen ( $p = 0,93$ ). Somit wurde keine weitere Untersuchung auf einen Nutzen / Zusatznutzen durchgeführt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gegenüber SSRI galt damit für therapieresistente Patienten (gemäß den Einschlusskriterien der beiden Studien) und nicht explizit therapieresistente Populationen (gemäß den Einschlusskriterien der anderen Studien) gleichermaßen.

### *Versorgungssetting*

Insgesamt enthielt der Studienpool 3 Studien mit ausschließlich stationären Patienten. Es

handelte sich hierbei um aktivkontrollierte Studien mit den Komparatoren Fluoxetin, Imipramin und Nortriptylin, sodass ein Vergleich zu den ambulanten Studien für den TZA-Pool durchführbar war.

Für die einzelne Studie mit Fluoxetin als Komparator stimmte das Einzelergebnis weitgehend mit den Schlussfolgerungen zur Beleglage für die Gesamt-Meta-Analysen zu Remission, Ansprechen und Gesamtscores überein (jeweils im SSRI- und Fluoxetinvergleich).

Ein Interaktionstest zu Venlafaxin und TZA im Vergleich von ambulanten und stationären Patienten erbrachte eine statistisch signifikante Interaktion (zum Signifikanzniveau 0,2) zwischen Versorgungssetting und Behandlungseffekt für den Parameter Ansprechen ( $p = 0,08$ ). Aufgrund dieser Interaktion wurden weitere Meta-Analysen durchgeführt. Für beide Subpools der Studien (ambulant und stationär) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Venlafaxin und TZA für den Parameter Ansprechen (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: 1,27 [0,82; 1,96] und 0,65 [0,39; 1,08]).

Zusammenfassend zeigte sich in der Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber TZA für ambulante und stationäre Patienten. Bezogen auf eine relevante stationäre Studie ließ sich kein klarer Unterschied in der antidepressiven Wirkung zu den übrigen SSRI- bzw. Fluoxetin-kontrollierten Studien eruieren.

#### *Vorliegen psychiatrischer und / oder somatischer Komorbidität*

Im Nutzenbewertungspool lag eine Studie vor, welche explizit einen Einschluss von Patienten mit einer bestimmten Komorbidität anhand eines geeigneten Diagnosekriteriums (ICD-10, DSM) aufwies. Die Teilnehmer dieser placebokontrollierten Studie mit älteren Patienten mussten neben der Diagnose MDD nach DSM-IV auch das Kriterium einer leichten oder mittelschweren Demenz nach DSM-IV erfüllen.

Die Einzelergebnisse der Studie wichen vom jeweiligen Gesamtergebnis der Meta-Analysen zu Ansprechen und Gesamtscores ab. Da es sich bei der Studienpopulation um ältere Patienten mit einer Demenz handelte, war nicht klar, ob die beschriebenen gegenläufigen Effektivitätsresultate der Studie auf die Demenz, das Alter oder beide Merkmale der Population zurückzuführen waren (siehe unten, Resultat für die Subgruppe Alter). Es blieb somit unklar, ob die Komorbidität Demenz einen Einfluss auf die antidepressive Wirkung hat.

### *Alter*

Bei einer Altersgrenze von 60 bzw. 65 Jahren für ältere Patienten beinhaltete der Venlafaxin-Studienpool 16 Studien, die ausschließlich jüngere Patienten einschlossen (eine Studie zwischen 18 und 55 Jahren), und 7 Studien mit Patienten  $\geq 60$  bzw. 65 Jahre.

Im Bereich der unerwünschten Ereignisse ergaben die Meta-Regressionen zu Venlafaxin und Placebo, TZA sowie SSRI im Vergleich von älteren und jüngeren Patienten keine statistisch signifikanten Interaktionen (zum Signifikanzniveau 0,2) zwischen dem Alter und dem Behandlungseffekt (Parameter: Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen; Placebo:  $p = 0,98$ ; TZA:  $p = 0,44$ ; SSRI:  $p = 0,60$ ).

Für die antidepressive Wirkung zeigten sich im Vergleich von Venlafaxin und SSRI keine statistisch signifikanten Interaktionen (zum Signifikanzniveau 0,2) für die Ansprechrate (SSRI:  $p = 0,71$ ). Im Vergleich zu Placebo und TZA ergaben sich statistisch signifikante Interaktionen zwischen Alter und Behandlungseffekt (Placebo:  $p = 0,001$ ; TZA:  $p = 0,18$ ). Diese Effekte wurden getrennt für einen Studienpool älterer und jüngerer Patienten im Vergleich von Venlafaxin und Placebo sowie TZA in Meta-Analysen evaluiert.

Im Vergleich von Venlafaxin und Placebo zeigte sich für den Subpool der jüngeren Studienpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo zugunsten von Venlafaxin für den Parameter Ansprechen (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 2,26 [1,85; 2,77]). Im Gegensatz hierzu erbrachte die Analyse für den Subpool der älteren Studienpopulation keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,83 [0,48; 1,42]).

Zusammenfassend zeigte sich in der Akuttherapie der Depression ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo bei jüngeren Patienten. Für die Therapie älterer Patienten ergab sich kein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo.

Der Vergleich von Venlafaxin und TZA erbrachte für beide Subpools (jüngere und ältere Patienten) keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Parameter Ansprechen (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: Jüngere: 1,15 [0,80; 1,64]; Ältere: 0,65 [0,39; 1,06]). Somit zeigte sich in der Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber TZA für beide Altersgruppen.

Für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo, SSRI bzw. TZA ergab sich kein Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen Alter und Behandlungseffekt im Bereich unerwünschter Ereignisse. Ebenso zeigte sich kein Hinweis auf eine relevante Interaktion für den Vergleich von Venlafaxin und SSRI für die antidepressive Wirkung. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gegenüber diesen Substanzen gilt damit für alle untersuchten Altersklassen.

*Spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik*

Eine Studie benannte einen konkreten Einschluss von Patienten mit einem definierten Einzelsymptom. Diese aktiv- und placebokontrollierte Studie (Komparator Fluoxetin) schloss explizit Patienten mit Angstsymptomen anhand von Covi-Scores bei Studienbeginn ein.

Insgesamt stimmte das Einzelergebnis der Studie weitgehend mit den Schlussfolgerungen zur Beleglage für die Gesamt-Meta-Analysen zu Remission, Ansprechen und Gesamtscores überein (jeweils im Placebo-, SSRI- und Fluoxetinvergleich). Somit ließ sich kein klarer Unterschied in der antidepressiven Wirkung zwischen der in einer Studie eingeschlossenen Population von Angstpatienten und den übrigen placebo- und SSRI- bzw. Fluoxetin-kontrollierten Studien eruieren.



Tabelle 92: Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Venlafaxin)

	Depression	Angst	Schmerz	Energie	Kognition	Schlaf	Somati- sierung	Lebens- qualität	Soziales Funktionsniveau	UEs	Sexuelle Dysfunktion
<b>Akutstudien</b>											
<b>lediglich placebokontrolliert</b>											
Cunningham 1997 <sup>b</sup>	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Khan 1998 <sup>b</sup>	● / ■	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Mendels 1993 <sup>b</sup>	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Rudolph 1998	●	(●)	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Schweizer 1994 <sup>a,b</sup>	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Thase 1997 <sup>b</sup>	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
0600C1-217-US-CSR- 45150 <sup>b</sup>	(■)	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-
600A-303-US <sup>a,b</sup>	■	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-
0600A1-343-GMR-25304 <sup>a</sup>	■	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642 <sup>a</sup>	■	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>											
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>											
Fluoxetin											
Nemeroff 2007	●	-	-	-	-	-	-	●	-	●	-
Rudolph 1999	●	●	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Silverstone 1999	●	●	-	-	-	-	-	-	-	●	-
0600A1-372-US GMR- 32822	■	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-
GMA-016-CSR <sup>c</sup>	■	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-

(Fortsetzung)

Tabelle 92 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Venlafaxin)

	Depression	Angst	Schmerz	Energie	Kognition	Schlaf	Somati- sierung	Lebens- qualität	Soziales Funktionsniveau	UEs	Sexuelle Dysfunktion
Paroxetin											
0600B-367-EU GMR- 25782	■	■	-	-	-	-	-	-	-	■	-
Sertralin											
0600C1-402-US-CA-CSR- 48579	■	(■)	-	-	-	-	-	(■)	(■)	■	-
<b>Vergleichssubstanz kombinierter 5-HT-NA-Rückaufnahmehemmer</b>											
Imipramin											
Lecrubier 1997	●	●	-	-	-	-	-	-	●	●	-
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver DA-Rückaufnahmehemmer</b>											
Bupropion											
AK130939	●	●	-	●	-	-	-	●	●	■	●
WXL101497	●	●	-	●	-	-	-	●	●	■	●
<b>Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen</b>											
Trazodon											
Cunningham 1994 <sup>b</sup>	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>											
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>											
Clomipramin											
Samuelian 1998	●	■	-	-	-	-	-	-	-	●	-
0600A-326-GMR-20004	■	■	-	-	-	-	-	-	-	■	-

(Fortsetzung)

Tabelle 92 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Venlafaxin)

	Depression	Angst	Schmerz	Energie	Kognition	Schlaf	Somati- sierung	Lebens- qualität	Soziales Funktionsniveau	UEs	Sexuelle Dysfunktion
Escitalopram											
Bielski 2004	●	●	-	-	-	-	-	●	-	●	-
Montgomery 2004b	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Fluoxetin											
Alves 1999	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Clerc 1994	●	■	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Costa e Silva 1998	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Dierick 1996	● / ■	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Keller 2007a <i>0600B-100469 GMA CSR 64337: Akutphase</i>	●	●	-	-	-	-	-	●	●	●	-
Tylee 1997	●	●	-	-	-	●	-	-	-	●	-
Tzanakaki 2000	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
<i>600A-332-US-GMR-21989</i>	■	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-
<i>600A-654-AU</i>	■	(■)	(■)	-	-	-	-	-	-	■	-
<i>TAI-VENXR002-SDC- TRIAL-4156</i>	■	■	-	-	-	-	-	-	-	■	-
Fluvoxamin											
<i>0600A1-347-FR-NE-CSR</i>	(■)	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-
Paroxetin											
McPartlin 1998 <sup>b</sup>	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
<i>0600A1-349-NE-UK-CSR</i>	(■)	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-
<i>0600-428-IT-SDC-3993</i>	■	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-

(Fortsetzung)

Tabelle 92 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Venlafaxin)

	Depression	Angst	Schmerz	Energie	Kognition	Schlaf	Somati- sierung	Lebens- qualität	Soziales Funktionsniveau	UEs	Sexuelle Dysfunktion
Sertralin											
Mehtonen 2000	● / ■	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Shelton 2006	●	●	-	-	-	-	-	●	-	●	-
Sir 2005	●	●	●	-	-	-	-	●	●	●	-
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver NA-Rückaufnahmehemmer</b>											
Maprotilin											
0600A-321-GMR-18105 <sup>b</sup>	■	(■)	-	-	-	-	-	-	-	■	-
<b>Vergleichssubstanz kombinierter 5-HT-NA-Rückaufnahmehemmer</b>											
Amitriptylin											
Gentil 2000	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Sauer 2003	●	-	-	-	●	-	-	-	-	●	-
Zhang 2000	●	●	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Imipramin											
Benkert 1996	●	(●)	-	-	-	-	-	-	-	●	-
<b>Vergleichssubstanz Monoaminoxidasehemmer</b>											
Moclobemid											
0600A1_351_GE- CSR_43127	(■)	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-
<b>Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen</b>											
Agomelatin											
Kennedy 2008	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Lemoine 2007	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Mirtazapin											
Benkert 2006	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-

(Fortsetzung)

Tabelle 92 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Venlafaxin)

	Depression	Angst	Schmerz	Energie	Kognition	Schlaf	Somati- sierung	Lebens- qualität	Soziales Funktionsniveau	UEs	Sexuelle Dysfunktion
<b>spezielle Fragestellungen</b>											
<b>Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung</b>											
Corya 2006	●	●	-	-	-	-	-	● / ■	-	●	■
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>											
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>											
Citalopram											
0600B-671-UK	■	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-
<b>ältere Patienten</b>											
<b>lediglich placebokontrolliert</b>											
De Vasconcelos Cunha 2007	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>											
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>											
Fluoxetin											
Schatzberg 2006 <sup>c</sup>	● / ■	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>											
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer</b>											
Citalopram											
Allard 2004	●	-	-	-	■	-	-	-	-	●	-

(Fortsetzung)

Tabelle 92 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Venlafaxin)

	Depression	Angst	Schmerz	Energie	Kognition	Schlaf	Somati- sierung	Lebens- qualität	Soziales Funktionsniveau	UEs	Sexuelle Dysfunktion
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver NA-Rückaufnahmehemmer</b>											
Nortriptylin											
Kok 2007	●	-	-	-	●	-	-	-	-	●	-
<b>Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen</b>											
Dosulepin											
Mahapatra 1997 <sup>b</sup>	●	■	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Trick 2004	●	-	-	-	●	-	-	●	-	●	-
<b>Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmer und andere Wirkmechanismen</b>											
Clomipramin / Trazodon											
Smeraldi 1998	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
<b>Rückfallprävention (Langzeittherapie)</b>											
Simon 2004 <sup>b</sup>	● / ■	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
<b>Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)</b>											
Keller 2007b 0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase B)	●	●	-	-	-	-	-	●	●	●	-
Kocsis 2007 0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase A)	●	●	-	-	-	-	-	●	●	●	-
Montgomery 2004a <sup>b</sup>	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-

(Fortsetzung)

## Tabelle 92 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Venlafaxin)

■: Angaben stammen hauptsächlich aus Studienberichten der Hersteller.

● / ■: Daten aus Studienberichten und öffentlich zugänglichen Dokumenten zu verschiedenen Skalen vorhanden.

(●): Daten erhoben aber nicht berichtet

●: Daten berichtet

a: Studie ist aktiv- und placebokontrolliert, die aktive Vergleichssubstanz wurde jedoch nach deutschem Zulassungsstatus überdosiert und wird in der vorliegenden Analyse nicht betrachtet.

b: In diesen Studien wurde die Erhebung von „Quality of life“(QoL)-Daten berichtet, jedoch nicht weiter spezifiziert (Benennung der relevanten Skalen).

c: In diesen Studien wurde die Erhebung von „Quality of life“(QoL)-Daten berichtet, jedoch miteinander in Konflikt stehende Informationen geliefert (Erwähnung verschiedener Sets von Skalen).

QoL: Quality of life, UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 93: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Wirkstoffklassen (Venlafaxin)

Therapieschema  Zielgröße	Venlafaxin vs. Placebo		Venlafaxin vs. SSRI	Venlafaxin vs. TZA
	Kurzzeit-Akutstudien	Langzeitstudien Rückfallprävention / Rezidivprophylaxe	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akutstudien
Remission	V+	n. r.	↔	↔
Ansprechen	V+	n. r.	V+	↔
Depressionsskalen-Gesamtscore	V+	Siehe Verschlechterung der Symptomatik unten	↔	↔
HAMA	V+	/ ↔	↔	
HADS	↔			↔
BSA	↔			
Covi	↔			
Angst gesamt	V+	/ ↔	↔	↔

(Fortsetzung)



Tabelle 93 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Wirkstoffklassen (Venlafaxin)

Therapieschema  Zielgröße	Venlafaxin vs. Placebo		Venlafaxin vs. SSRI	Venlafaxin vs. TZA
	Kurzzeit-Akutstudien	Langzeitstudien Rückfallprävention / Rezidivprophylaxe	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akutstudien
Schmerz gesamt (VAS)				
d2-Test				
MMSE				
CFQ				
<b>Kognition gesamt</b>				
<b>Schlaf gesamt (Clinical Interview-Sleep Section)</b>				
<b>Energie gesamt (MEI)</b>	↔			
Rückfall / Rezidiv	n. r.	(V+) / V+	n. r.	n. r.
Verschlechterung der Symptomatik (Depressionsskalen)	n. r.	(V+) / ↔	n. r.	n. r.
<b>Gesamt</b>	n. r.	(V+) / V+	n. r.	n. r.

(Fortsetzung)

Tabelle 93 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Wirkstoffklassen (Venlafaxin)

Therapieschema  Zielgröße	Venlafaxin vs. Placebo		Venlafaxin vs. SSRI	Venlafaxin vs. TZA
	Kurzzeit-Akutstudien	Langzeitstudien Rückfallprävention / Rezidivprophylaxe	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akutstudien
<b>Mortalität</b>	(↔)	(↔) / (↔)	(↔)	(↔)
<b>Suizidalität / Suizide / versuchte Suizide</b>	(↔)	/ (↔)	(↔)	(↔)
SF-36 Faktorenscore Psychische Gesundheit		/ ↔		
SF-36 Faktorenscore Körperliche Gesundheit		/ ↔		
QLDS				
Q-LES-Q	↔	/ ↔	↔	
GLF	↔			
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gesamt</b>	↔	/ ↔	↔	

(Fortsetzung)

Tabelle 93 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Wirkstoffklassen (Venlafaxin)

Therapieschema		Venlafaxin vs. Placebo		Venlafaxin vs. SSRI	Venlafaxin vs. TZA
		Kurzzeit-Akutstudien	Langzeitstudien Rückfallprävention / Rezidivprophylaxe	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akutstudien
Zielgröße					
SAS-SR		↔	/ ↔		
EWPS					
SDS		V+			
Soziales Funktionsniveau gesamt		V+	/ ↔		
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Unerwünschte Ereignisse	↔	↔ / ↔	V-	V+
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	↔	↔ / ↔	↔	↔
	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	V-	↔ / ↔	V-	↔
	Sexuelle Dysfunktion	↔			
	Bluthochdruck	(↔)	/ (↔)		

(Fortsetzung)

Tabelle 93 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Wirkstoffklassen (Venlafaxin)

n. r.: nicht relevant für diese Studie

↔: kein Beleg für Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen

(↔): kein Beleg für Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage

\*: Vorhandene Daten wurden nicht betrachtet, da kein Nutznachweis im Subpool vorhanden war.

Leere Zellen: keine Daten vorhanden

V+ / V-: Beleg für eine Überlegenheit bzw. Unterlegenheit von Venlafaxin

(V+) / (V-): Hinweis auf eine Überlegenheit bzw. Unterlegenheit von Venlafaxin

BSA: Brief Scale for Anxiety, CFQ: Cognitive Failures Questionnaire, Covi: Covi-Skala, d2-Test: d2 Aufmerksamkeit / Konzentration, EWPS: Endicott Work Productivity Scale, GLF: General Life Functioning Scale, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, HAMA: Hamilton Anxiety Scale, MEI: Motivation and Energy Inventory, MMSE: Mini Mental State Examination, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, SAS-SR: Social Adjustment Scale-Self-Report, SDS: Sheehan Disability Scale, SF-36: Short-Form-36, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: tri- und tetrazyklische Antidepressiva, VAS: Visuelle Analog Skala, vs.: versus

Tabelle 94: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Einzelsubstanzen (Venlafaxin)

Therapieschema Zielgröße	vs. SSRI						vs. TZA										
	Ven vs. Ci	Ven vs. Es	Ven vs. Flu	Ven vs. Fluv	Ven vs. Pa	Ven vs. Se	Ven vs. Am	Ven vs. Cl	Ven vs. Do	Ven vs. Im	Ven vs. Ma	Ven vs. No	Ven vs. Ag	Ven vs. Bu	Ven vs. Mi	Ven vs. Mo	Ven vs. Tr
	K/L	K	K	K	K	K	K	K	K/L	K	K	K	K	K	K	K	K
Remission	↔ <sup>a</sup> / ↔ <sup>b</sup>	↔	↔		↔	↔	↔		/ ↔ <sup>b</sup>			↔ <sup>b</sup>	↔	V+	↔		
Ansprechen	↔ <sup>a</sup> / ↔ <sup>b</sup>	↔	V+		↔	↔	↔	↔	↔ <sup>b</sup> / ↔ <sup>b</sup>	↔	↔	↔ <sup>b</sup>	↔	V+	↔		↔
Depressionsskalen-Gesamtscore	↔ <sup>a</sup> / ↔ <sup>b</sup>	↔	↔		↔	↔	↔	↔	↔ <sup>b</sup> / ↔ <sup>b</sup>	↔	↔	↔ <sup>b</sup>	↔	↔	↔		↔ / ↔ <sup>b</sup>
HAMA		↔	↔			↔	↔							↔			
HADS			↔					↔	↔ <sup>b</sup> /								
BSA										↔							
Covi					*												
Angst gesamt		↔	↔		*	↔	↔	↔	↔ <sup>b</sup> /	↔				↔			

(Fortsetzung)

Tabelle 94 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Einzelsubstanzen (Venlafaxin)

Therapieschema Zielgröße	vs. SSRI						vs. TZA										
	Ven vs. Ci	Ven vs. Es	Ven vs. Flu	Ven vs. Fluv	Ven vs. Pa	Ven vs. Se	Ven vs. Am	Ven vs. Cl	Ven vs. Do	Ven vs. Im	Ven vs. Ma	Ven vs. No	Ven vs. Ag	Ven vs. Bu	Ven vs. Mi	Ven vs. Mo	Ven vs. Tr
	K/L	K	K	K	K	K	K	K	K/L	K	K	K	K	K	K	K	K
Schmerz gesamt (VAS)						↔											
d2-Test							↔										
MMSE	/ ↔ <sup>b</sup>											↔ <sup>b</sup>					
CFQ									/ ↔ <sup>b</sup>								
Kognition gesamt	/ ↔ <sup>b</sup>						↔		/ ↔ <sup>b</sup>			↔ <sup>b</sup>					
Schlaf gesamt (Clinical Interview-Sleep Section)			↔														
Energie gesamt (MEI)														↔			

(Fortsetzung)

Tabelle 94 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Einzelsubstanzen (Venlafaxin)

Therapieschema   <b>Zielgröße</b>	vs. SSRI						vs. TZA										
	Ven vs. Ci	Ven vs. Es	Ven vs. Flu	Ven vs. Fluv	Ven vs. Pa	Ven vs. Se	Ven vs. Am	Ven vs. Cl	Ven vs. Do	Ven vs. Imi	Ven vs. Ma	Ven vs. No	Ven vs. Ag	Ven vs. Bu	Ven vs. Mi	Ven vs. Mo	Ven vs. Tr
	K/L	K	K	K	K	K	K	K	K/L	K	K	K	K	K	K	K	K
Rückfall / Rezidiv	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
Verschlechterung der Symptomatik (Depressionsskalen)	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
<b>Gesamt</b>	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
<b>Mortalität</b>	/ (↔) <sup>b</sup>		(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔) <sup>b</sup> /	(↔)	(↔)		(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)
<b>Suizidalität / Suizide / versuchte Suizide</b>	/ (↔) <sup>b</sup>		(↔)	(↔)		(↔)	(↔)	(↔)	(↔) <sup>b</sup> /	(↔)			(↔)		(↔)	(↔)	(↔)
SF-36 Faktorenscore Psychische Gesundheit			↔						/ ↔ <sup>b,c</sup>								
SF-36 Faktorenscore Körperliche Gesundheit			↔						/ ↔ <sup>b,c</sup>								

(Fortsetzung)

Tabelle 94 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Einzelsubstanzen (Venlafaxin)

Therapieschema   <b>Zielgröße</b>	vs. SSRI						vs. TZA										
	Ven vs. Ci	Ven vs. Es	Ven vs. Flu	Ven vs. Fluv	Ven vs. Pa	Ven vs. Se	Ven vs. Ami	Ven vs. Cl	Ven vs. Do	Ven vs. Im	Ven vs. Ma	Ven vs. No	Ven vs. Ag	Ven vs. Bu	Ven vs. Mi	Ven vs. Mo	Ven vs. Tr
	K/L	K	K	K	K	K	K	K	K/L	K	K	K	K	K	K	K	K
QLDS			↔ <sup>a</sup>						/ ↔ <sup>b</sup>								
Q-LES-Q		↔	↔			↔								↔			
GLF			↔														
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gesamt</b>		↔	↔			↔			/ ↔ <sup>b</sup>					↔			
SAS-SR			↔							↔							
EWPS						↔											
SDS														↔			
<b>Soziales Funktionsniveau gesamt</b>			↔			↔				↔				↔			

(Fortsetzung)



Tabelle 94 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Einzelsubstanzen (Venlafaxin)

Therapieschema  Zielgröße		vs. SSRI						vs. TZA										
		Ven vs. Ci	Ven vs. Es	Ven vs. Flu	Ven vs. Fluv	Ven vs. Pa	Ven vs. Se	Ven vs. Am	Ven vs. Cl	Ven vs. Do	Ven vs. Im	Ven vs. Ma	Ven vs. No	Ven vs. Ag	Ven vs. Bu	Ven vs. Mi	Ven vs. Mo	Ven vs. Tr
		K/L	K	K	K	K	K	K	K	K/L	K	K	K	K	K	K	K	K
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Unerwünschte Ereignisse	/ ↔ <sup>b</sup>	↔	V-	↔	↔	↔	V+	V+	↔ <sup>b</sup> /	↔	↔	↔ <sup>b</sup>	↔	↔		↔	(V+) <sup>b</sup>
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	/ ↔ <sup>b</sup>		↔	↔	↔	↔		↔	↔ <sup>b</sup> /	↔	↔	↔ <sup>b</sup>		↔		↔	↔
	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	↔ <sup>a</sup> / ↔ <sup>b</sup>	↔	V-	↔	↔	↔	↔	↔	↔ <sup>b</sup> / ↔ <sup>b</sup>	↔	(V+)	↔ <sup>b</sup>	V-	↔	↔	↔	↔
	Sexuelle Dysfunktion														↔			
	Bluthochdruck			(↔) <sup>b, a</sup>										(↔) <sup>b</sup>		(↔)		

(Fortsetzung)

## Tabelle 94 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Einzelsubstanzen (Venlafaxin)

a: Ergebnis einer Einzelstudie mit therapieresistenten Patienten.

b: Ergebnis einer Einzelstudie mit älteren Patienten.

c: Ergebnis einer Einzelstudie für 8 Subskalen.

n. r.: nicht relevant für diese Studie

↔: kein Beleg für Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen

(↔): kein Beleg für Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage

\*: Vorhandene Daten wurden nicht betrachtet, da kein Nutznachweis im Subpool vorhanden war.

Leere Zellen: keine Daten vorhanden

V+ / V-: Beleg für eine Überlegenheit bzw. Unterlegenheit von Venlafaxin

(V+) / (V-): Hinweis auf eine Überlegenheit bzw. Unterlegenheit von Venlafaxin

BSA: Brief Scale for Anxiety, CFQ: Cognitive Failures Questionnaire, Covi: Covi-Skala, d2-Test: d2 Aufmerksamkeit / Konzentration, EWPS: Endicott Work Productivity Scale, GLF: General Life Functioning Scale, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, HAMA: Hamilton Anxiety Scale, MEI: Motivation and Energy Inventory, MMSE: Mini Mental State Examination, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, SAS-SR: Social Adjustment Scale-Self-Report, SDS: Sheehan Disability Scale, SF-36: Short-Form-36, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: tri- und tetrazyklische Antidepressiva, VAS: Visuelle Analog Skala, vs.: versus

Ag: Agomelatin, Am: Amitriptylin, Bu: Bupropion, Ci: Citalopram, Cl: Clomipramin, Do: Dosulepin, Es: Escitalopram, Flu: Fluoxetin, Fluv: Fluvoxamin, Im: Imipramin, K: Kurzzeit-Akutstudie, L: Langzeit-Akutstudie, Ma: Maprotilin, Mi: Mirtazapin, Mo: Moclobemid, No: Nortriptylin, Pa: Paroxetin, Se: Sertralin

## **5.4 Direktvergleich Duloxetin / Venlafaxin**

### **5.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien – Direktvergleich**

#### **5.4.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

In Tabelle 95 bis Tabelle 97 sind Angaben zum Design der 2 eingeschlossenen Studien zum Direktvergleich zwischen Duloxetin und Venlafaxin sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv aufgeführt.

#### **Studiendesign**

Die Designs der beiden in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien für den Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin waren sehr ähnlich. Beide untersuchten die Wirkung von Duloxetin und Venlafaxin in der Akutphase der Depression. Hierbei beinhalteten beide Studien nach der Screeningphase eine jeweils 6-wöchige Behandlungsphase II und III, in der Duloxetin und Venlafaxin zunächst fix dosiert wurden (Phase II) und danach in ein flexibles Dosierungsschema übergangen (Phase III). An diese Behandlung schloss sich eine 3-wöchige Ausschleichphase an. Die Randomisierung wurde vor Beginn der Behandlungsphase II vorgenommen.

Primäres Ziel beider Studien war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf ein „globales Nutzen-Risiko-Maß“ am Ende der Studienphase II. Primäres Wirksamkeitsziel der Studien war die Analyse der mittleren Änderungen im HAMD-17-Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u.a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Ansprechrate (HAMD-17) und die Remissionsrate (HAMD-17) sowie Effekte auf Angstsymptomatik, Schlaf, gesundheitsbezogene Lebensqualität, sexuelle Dysfunktion und soziales Funktionsniveau.

Beide Studien waren randomisiert, doppelblind und aktivkontrolliert.

#### **Behandlungsschemata**

In der Studie HMBU wurde Duloxetin 60 mg (Studienphase II) bzw. 60–120 mg (Studienphase III) mit Venlafaxin XR 150 bzw. 150–225 mg verglichen. Die Studie HMCQ verglich in Studienphase II Duloxetin 60 mg mit Venlafaxin 75 mg und Venlafaxin 150 mg. In Studienphase III wurden Duloxetin 60–120 mg und Venlafaxin 75–225 mg untersucht.

Bezüglich der Vergleichbarkeit der angewandten Dosierungen wurde für jede Studiendosierung der Prozentsatz bezogen auf die maximal in Deutschland zugelassene Tagesdosis berechnet. Hiernach waren beide Studien bezüglich der Dosierungen der Antidepressiva in Studienphase III nicht gut vergleichbar: Beide Studien erlaubten in dieser Phase eine variable Duloxetindosis bis zu 100 % der Maximaldosis, während Venlafaxin ebenfalls variabel lediglich bis zu 60 % der in Deutschland zugelassenen Maximaldosis

dosiert werden konnte. Die Frage der Vergleichbarkeit von Dosierungen wird in den entsprechenden Ergebniskapiteln diskutiert, insbesondere dort, wo sich ein potenzieller Einfluss auf die Effekte ergibt.

### **Studiendauer**

Die Beobachtungszeiten unter doppelblinder Therapie betragen jeweils 2-mal 6 Wochen (insgesamt 12 Wochen).

### **Studienpopulation**

Die Zahl der eingeschlossenen Patienten lag in den Studien für Duloxetin bei 166 und 164, für Venlafaxin bei 166 und 340. Insgesamt wurden 836 Patienten im Rahmen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien in die Behandlungsgruppen randomisiert. Beide Studien waren Multicenter-Studien, HMBU wurde in Europa, HMCQ in den USA und Kanada durchgeführt.

Die für die Patienten gewählten Ein- und Ausschlusskriterien unterschieden sich nicht maßgeblich: Die Studien wurden mit ambulanten Patienten, die mindestens 18 Jahre alt waren, durchgeführt. Die Diagnose der Depression wurde anhand des DSM-IV gestellt und es wurden nur Rezidivpatienten eingeschlossen. Die Patienten wurden anhand eines Mindestscores von  $\geq 18$  auf HAMD-17 ausgewählt.

Die relevanten Ausschlusskriterien bezogen sich auf vorangehende Therapieresistenz, Suizidalität, Psychotherapie sowie psychiatrische Komorbiditäten, insbesondere Angststörungen.

### **Charakteristika der Studienpopulation**

Das Durchschnittsalter der Patienten lag, bezogen auf die einzelnen Studienarme, zwischen 41 und 45 Jahren. Etwa zwei Drittel der Studienteilnehmer waren Frauen. Die Durchschnittscores im HAMD-17 zu Studienbeginn, bezogen auf die einzelnen Studienarme, lagen zwischen 22 und 23. Damit entsprach der durchschnittliche HAMD-17-Score nach gängiger Schweregradeinteilung einer mittelschweren Depression. Die Raten der Studienabbrecher ergaben prozentual höhere Werte für Duloxetin in beiden Studien. Die Charakteristika der Populationen zu Studienbeginn innerhalb der jeweiligen Studien erschienen relativ ausgeglichen.

### **Anmerkung zur Datenextraktion**

Aufgrund des oben beschriebenen Designs der beiden Studien (2 6-wöchige Behandlungsphasen hintereinander) war eine Entscheidung notwendig, welcher Studienzeitpunkt durch die Datenextraktion abgebildet werden sollte. Da ein Großteil der Daten nach Phase III (kombiniert mit Phase II) verfügbar war, wurde dieser Zeitpunkt nach

der kompletten 12-wöchigen Therapiephase primär extrahiert, jedoch zum Teil durch Daten nach 6 Wochen (Ende der Phase II) ergänzt. Hierbei wurden die verschiedenen Zeitpunkte in den Tabellen kenntlich gemacht.

Tabelle 95: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Direktvergleich)

Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studien- dauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
HMBU (Studienphase II+III)	RCT, doppelblind, parallel, 2-phasig (ohne Screening und Taper – Phasen I und IV): – Fixe Dosierung (Studienphase II) 1. Duloxetin 60 mg 2. Venlafaxin XR 150 mg – Flexible Dosierung (Studienphase III) 1. Duloxetin 60–120 mg 2. Venlafaxin XR 150–225 mg	Aktive Medikation: 6 W Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 332 166 (Duloxetin) 166 (Venlafaxin XR 150)	<i>Europa, 35 Zentren, 2003 bis 2004</i>	<b>Primäre:</b> Einfluss auf ein „globales Nutzen-Risiko-Maß“ am Ende der Studienphase II, <i>HAMD-17 (mittlere Änderung)</i> <b>Sekundäre:</b> HAMD-17 (Ansprechen, Remission), CGI, Angst, Schlaf, Lebensqualität, sexuelle Dysfunktion, soziales Funktionsniveau, unerwünschte Ereignisse
HMCQ (Studienphase II+III)	RCT, doppelblind, parallel, 2-phasig (ohne Screening und Taper – Phasen I und IV): – Fixe Dosierung (Studienphase II) 1. Duloxetin 60 mg 2. Venlafaxin XR 75 mg 3. Venlafaxin XR 150 mg – Flexible Dosierung (Studienphase III) 1. Duloxetin 60–120 mg 2. Venlafaxin XR 75–225 mg	Aktive Medikation: 6 W Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 504 164 (Duloxetin) 169 (Venlafaxin XR 75) 171 (Venlafaxin XR 150)	<i>USA und Kanada, 32 Zentren, 2003 bis 2004</i>	<b>Primäre:</b> Einfluss auf ein „globales Nutzen-Risiko-Maß“ am Ende der Studienphase II, <i>HAMD-17 (mittlere Änderung)</i> <b>Sekundäre:</b> HAMD-17 (Ansprechen, Remission), CGI, Angst, Schlaf, Lebensqualität, sexuelle Dysfunktion, soziales Funktionsniveau, unerwünschte Ereignisse
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Hierbei wurde die dargestellte Operationalisierung der Depressionsskalen auf Remission, mittlere Änderung, Rückfall, Rezidiv und Verschlechterung; weitere Angaben z. T. auf Symptomkomplexe begrenzt. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Parametern für diese Nutzenbewertung. Eine detaillierte Darstellung der verwendeten relevanten Skalen findet sich in den jeweiligen Kapiteln.</p> <p>CGI: Clinical Global Impressions Scale, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, RCT: Randomized Controlled Trial / Randomisierte kontrollierte Studie, W: Wochen, XR: extended release</p>					

Tabelle 96: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Direktvergleich)

Studie	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien <sup>b</sup>	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis <sup>c</sup>
HMBU	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: MDD nach DSM IV, <i>nur Rezidiv</i> , Score $\geq 18$ auf HAMD-17 bei Visite 1.	<i>Therapieresistenz, Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie, Achse I Störungen (inklusive Angststörungen), Angststörung als Primärdiagnose innerhalb des letzten Jahres</i>	Studienphase II 1. Duloxetin 60 mg / 50 % 2. Venlafaxin XR 150 mg / 40 % Studienphase III 1. Duloxetin 60–120 mg / 50–100 % 2. Venlafaxin XR 150–225 mg / 40-60 %
HMCQ	Ambulant, Alter $\geq 18$ Diagnose: MDD nach DSM IV, <i>nur Rezidiv</i> , Score $\geq 18$ auf HAMD-17 bei Visite 1.	<i>Therapieresistenz, Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie, Achse I Störungen (inklusive Angststörungen), Angststörung als Primärdiagnose innerhalb des letzten Jahres</i>	Studienphase II 1. Duloxetin 60 mg / 50 % 2. Venlafaxin XR 75 mg / 20 % 3. Venlafaxin XR 150 mg / 40 % Studienphase III 1. Duloxetin 60–120 mg / 50–100 % 2. Venlafaxin XR 75–225 mg / 20–60 %
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Behandlungsart, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, Symptombdauer, Altersbeschränkung und Informationen zu Rezidiv und / oder Ersterkrankung.</p> <p>b: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Therapieresistenz, Suizidalität, Psychotherapie / nicht stabile Psychotherapie, Schmerz- und Angstsymptomatik.</p> <p>c: Berechnet anhand der maximal in Deutschland zugelassenen Tagesdosis (Quelle: Relevante Fachinformationen).</p> <p>DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, MDD: Major Depressive Disorder, XR: extended release</p>			

Tabelle 97: Charakterisierung der Studienpopulationen (Direktvergleich)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre]	Geschlecht w [%]	HAMD-17 zu Studien- beginn Mittelwert (SD)	MADRS zu Studien- beginn	Studien- abbrecher N (%)
<b>HMBU</b>						
Duloxetin 60 mg	166	45 (13)	72,3	23,10 (3,92)	<i>nicht</i>	48 (29) <sup>b</sup>
Venlafaxin XR 150 mg	166	43 (13)	68,7	23,10 (3,39)	<i>verwendet</i>	30 (18) <sup>b</sup>
<b>HMCQ</b>						
Duloxetin 60 mg	164	43 (13)	67,1	22,21 (3,41)	<i>nicht</i>	68 (41) <sup>b</sup>
Venlafaxin XR 75 mg	169	42 (12)	68,0	22,51 (3,06)	<i>verwendet</i>	47 (28) <sup>b</sup>
Venlafaxin XR 150 mg	171	41 (11)	62,0	22,24 (3,29)		56 (33) <sup>b</sup>
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>						
a: Zahl der randomisierten Patienten						
b: Berechnet als Differenz zwischen randomisierten Patienten und Completers						
SD: Standardabweichung, w: weiblich, XR: extended release						

#### 5.4.1.2 Studien- und Publikationsqualität

Die Tabelle 98 fasst Informationen zur Studien- bzw. Publikationsqualität der eingeschlossenen Studien zusammen.

Die Randomisierung und die Verdeckung der Zuweisung zu den Behandlungsgruppen (*allocation concealment*) waren in beiden Studien hinreichend beschrieben. Ebenso wurden die Verblindungsmethodik und die Fallzahlplanung adäquat beschrieben bzw. durchgeführt. Studienabbrecher und jeweilige Abbruchgründe wurden detailliert aufgeführt. Beide Studien berichteten von einer Intention-to-Treat(ITT)-Analyse und zeigten keine relevanten Dateninkonsistenzen.

In der Summe wurden die Studien als mängelfrei bewertet.



Tabelle 98: Studien- und Publikationsqualität (Direktvergleich)

Kontrolle Studie	Randomisierung / Concealment adäquat	Beschreibung der Verblindungs- methodik <sup>a</sup>	Fallzahl- planung adäquat	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate ITT-Analyse	Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikations- qualität <sup>b</sup>
HMBU (Studienphase II+III)	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>gemeinsam mit HMCQ</i>	ja / ja	ja	nein	keine Mängel
HMCQ (Studienphase II+III)	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>gemeinsam mit HMBU</i>	ja / ja	ja	nein	keine Mängel
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Beschreibung der Verblindung von Patient und Prüfarzt</p> <p>b: „Leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen würde. Bei „groben Mängeln“ ist die Gesamtaussage der Studie infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.</p> <p>ITT: Intention-to-Treat</p>							

### **5.4.2 Ergebnisse zu Therapiezielen – Direktvergleich**

Im Folgenden werden die jeweiligen Therapieziele gemäß ihrer Definition im Berichtsplan und der jeweils gewählten Operationalisierung (siehe hierzu auch Tabelle 9) dargestellt und evaluiert. Die jeweilige Ergebnisdarstellung konzentrierte sich hierbei (bis auf die Tabellen zur Remission und zum Ansprechen) auf die primäre Auswertungsstrategie der jeweiligen Studie.

Eine besondere Vorgehensweise ergab sich aus dem Design der beiden Studien zum Direktvergleich. Zwar hatten beide Studien eine jeweils 6-wöchige fixe und flexible Dosierungsphase (mit teilweiser Berichterstattung von Daten am Ende jeder Phase), für den vorliegenden Bericht wurden jedoch generell die Daten am Ende der zweiten Studienphase (Daten für die Gesamtheit der 12-wöchigen Therapie) extrahiert. Falls von diesem Vorgehen abgewichen werden musste, wurde dies in den entsprechenden Tabellen vermerkt.

Die beiden Studien, die in den Direktvergleich eingingen, hatten ein vergleichbares Design. Die Ergebnisse wurden deshalb jeweils in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Die folgenden Kapitel zeigen jeweils zunächst die Daten der Einzelstudien und anschließend die Meta-Analyse.

#### **Depression**

Zur Beurteilung der Therapieziele Remission, Änderung der depressiven Symptomatik sowie Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik wurde für die beiden Studien zum Direktvergleich die HAMD erhoben und berichtet.

### 5.4.2.1 Remission

#### Hamilton Depression (Rating) Scale (HAMD(-17))

Wie bereits oben erwähnt, wurden in beiden Studien HAMD-Daten erhoben. Hierbei wurde die Remissionsrate konsistent anhand des HAMD-17-Scores mit 17 Items gemessen. Für eine detaillierte Beschreibung der Skala siehe Anhang E.

Die jeweiligen Definitionen der Remission sind Tabelle 99 zu entnehmen. In beiden Studien wurde eine Remission angenommen, wenn zum Studienende der HAMD-17-Score maximal 7 betrug. Mit Remission wurde damit eine weitgehende Symptombefreiheit bezeichnet, die jeweils am Ende der Studie bzw. mit der letzten verfügbaren Messung vorlag.

Um einen vollständigen Überblick der Basisdaten zum Parameter Remission zu ermöglichen, sind in Tabelle 100 die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt, Abbildung 163 zeigt die Meta-Analyse.

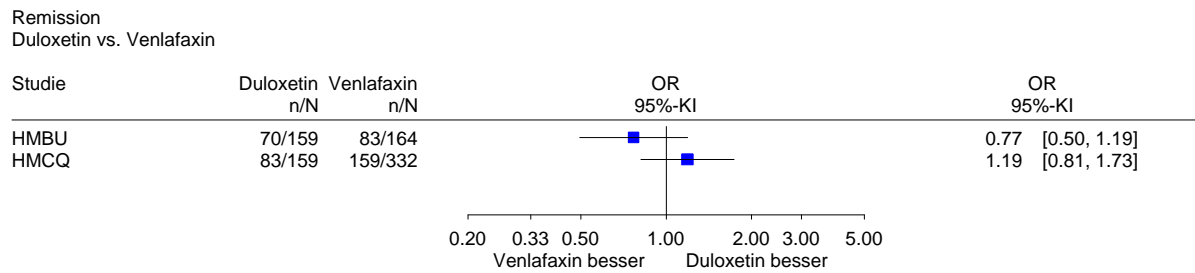
Tabelle 99: Definitionen für Remission und Ansprechen (Direktvergleich)

Studie	Definition Remission <sup>a</sup>	Definition Ansprechen (response) <sup>a</sup>
HMBU	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion in HAMD-17-Gesamtscore von Studienbeginn
HMCQ	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion in HAMD-17-Gesamtscore von Studienbeginn

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.*  
a: Definitionen für die in der vorliegenden Nutzenbewertung verwendeten Parameter. Die Versionen der jeweiligen Skalen (z. B. HAMD) sind angegeben, soweit sie den vorliegenden Daten zu entnehmen waren.  
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale

Tabelle 100: Remissionsraten in der HAMD-17 (Direktvergleich; LOCF- und MMRM-Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	LOCF-Auswertung			MMRM-Auswertung		
		Remissionsrate <sup>b</sup> N (%)	Behandlungsunterschied p-Wert Aktiv-Kontrolle	Auswertung <sup>c</sup>	geschätzte Remissionsrate <sup>b</sup> (%)	Behandlungsunterschied p-Wert Aktiv-Kontrolle	Auswertung <sup>c</sup>
<b>HMBU</b>							
Phase II + III							
Duloxetin 60–120 mg	159	70 (44)	0,265	1	<i>keine MMRM-Auswertung durchgeführt</i>		
Venlafaxin XR 150–225 mg	164	83 (50,6)					
<b>HMCQ</b>							
Phase II + III							
Duloxetin 60–120 mg	159	83 (52,2)		1	<i>keine MMRM-Auswertung durchgeführt</i>		
Venlafaxin XR 75–225 mg	166	76 (45,8)	0,268 <sup>d</sup>				
Venlafaxin XR 150–225 mg	166	83 (50)	0,739 <sup>e</sup>				
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>							
a: Zahl der Patienten in Auswertung							
b: Wenn nicht anders angegeben: Daten zur HAMD-Remissionsdefinition aus Tabelle 99							
c: 1 = primäre Auswertungsstrategie, 2 = nachgeordnete Auswertungsstrategie							
d: Duloxetin vs. Venlafaxin 75–225 mg							
e: Duloxetin vs. Venlafaxin 150–225 mg							
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, vs.: versus, XR: extended release							



Heterogenität:  $Q=2.19$ ,  $df=1$  ( $p=0.139$ ),  $I^2=54.3\%$

Abbildung 163: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Die Meta-Analyse zeigte ein sehr heterogenes Ergebnis, weshalb kein Gesamtschätzer abgebildet wurde. Die beiden Studien lieferten gegenläufige Ergebnisse, welche keine statistische Signifikanz erreichten. Der Effekt blieb damit unklar.

Somit ergab sich für die Zielgröße Remission in der ambulanten Akuttherapie der Depression im Vergleich von Duloxetin und Venlafaxin kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen.

#### 5.4.2.2 Änderung der depressiven Symptomatik

##### Ansprechen (Response)

##### Hamilton Depression (Rating) Scale (HAMD)

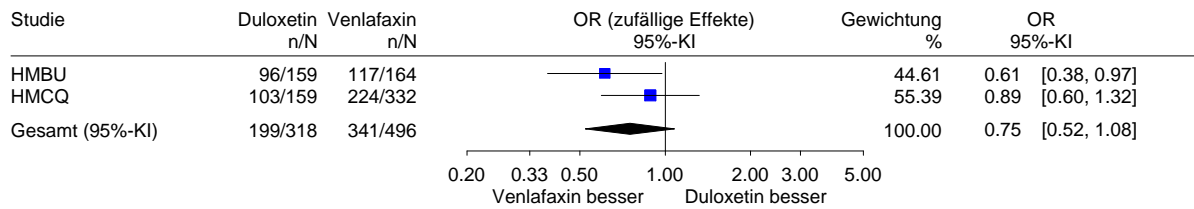
Für beide Studien wurden Response-Daten auf Basis der HAMD berechnet. Eine Response (Ansprechen auf die Behandlung) wurde hierbei angenommen, wenn zum Studienende der HAMD-17-Score um mindestens 50 % verringert war (siehe Tabelle 99).

Die Daten der Einzelstudien zum Parameter Ansprechen sind Tabelle 101 zu entnehmen. Die zugehörige Meta-Analyse ist in Abbildung 164 dargestellt.

Tabelle 101: Ansprechraten in der HAMD-17 (Direktvergleich; LOCF- und MMRM-Auswertung)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	LOCF-Auswertung			MMRM-Auswertung		
		Ansprechrate <sup>b</sup> N (%)	Behandlungsunterschied p-Wert Aktiv-Kontrolle	Auswertung <sup>c</sup>	geschätzte Ansprechrate <sup>b</sup> (%)	Behandlungsunterschied p-Wert Aktiv-Kontrolle	Auswertung <sup>c</sup>
<b>HMBU</b>							
Phase II + III							
Duloxetin 60–120 mg	159	96 (60,4)	0,046	1	k. A.	k. A.	2
Venlafaxin XR 150–225 mg	164	117 (71,3)			k. A.		
<b>HMCQ</b>							
Phase II + III							
Duloxetin 60–120 mg	159	103 (64,8)		1	k. A.	k. A.	2
Venlafaxin XR 75–225 mg	166	113 (68,1)	0,558 <sup>d</sup>		k. A.		
Venlafaxin XR 150–225 mg	166	111 (66,9)	0,726 <sup>e</sup>				
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>							
a: Zahl der Patienten in Auswertung							
b: Wenn nicht anders angegeben: Daten zur HAMD-Ansprechratendefinition aus Tabelle 99							
c: 1 = primäre Auswertungsstrategie, 2 = nachgeordnete Auswertungsstrategie							
d: Duloxetin vs. Venlafaxin 75–225 mg							
e: Duloxetin vs. Venlafaxin 150–225 mg							
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, k. A.: keine Angaben, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, vs.: versus, XR: extended release							

Response  
Duloxetine vs. Venlafaxin



Heterogenität:  $Q=1.41$ ,  $df=1$  ( $p=0.235$ ),  $I^2=29.1\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.55 ( $p=0.121$ ),  $\tau^2=0.020$

Abbildung 164: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetine vs. Venlafaxin, Direktvergleich

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Die Meta-Analyse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Substanzen bei mittlerer Heterogenität. In den Einzelstudien ergaben sich konsistent numerische Vorteile für Venlafaxin, die in einer Studie statistische Signifikanz erreichten. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass Venlafaxin in beiden Studien bezogen auf die zugelassene Höchstdosierung relativ niedriger dosiert war als Duloxetine. Zusammenfassend wurde für die Zielgröße Ansprechen in der ambulanten Akuttherapie der Depression im Vergleich von Duloxetine und Venlafaxin kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen erbracht.

### Depressionsskalen (mittlere Veränderung des Gesamtscores)

#### Hamilton Depression (Rating) Scale (HAMD)

In beiden Studien zum Direktvergleich wurde die Symptomreduktion unter Verwendung der HAMD gemessen und Daten zur mittleren Veränderung der Gesamtscores am Studienende im Vergleich zum Beginn der Studie dargestellt. In beiden Studien stellte eine LOCF-Auswertung die primäre Auswertungsstrategie dar.

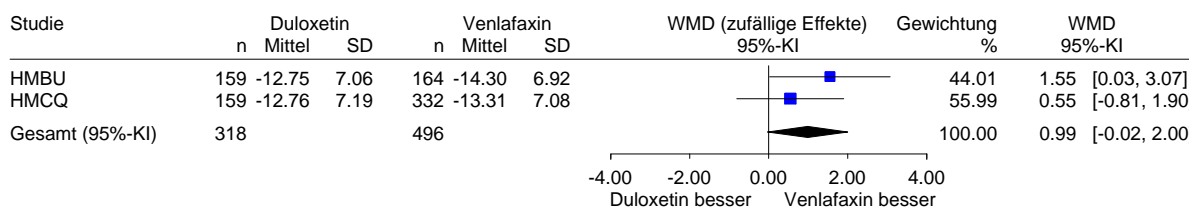
Im Folgenden werden für die Nutzenbewertung diese primären Analysen herangezogen (siehe Tabelle 102). Daten zu durchgeführten sekundären Analysen (jeweils MMRM) sind im Anhang dargestellt (siehe Tabelle 145). Eine Abnahme des HAMD-Scores im Vergleich zum Studienbeginn entspricht einer Verbesserung der depressiven Symptomatik.

Tabelle 102 zeigt die Ergebnisse der Einzelstudien. Die Meta-Analyse ist Abbildung 165 zu entnehmen.

Tabelle 102: HAMD-17 – Gesamtscore (Direktvergleich; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studien- beginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p- Wert vs. Venlafaxin	Auswertung
<b>HMBU</b>					
Phase II + III					
Duloxetin 60–120 mg	159	23,14 (3,85)	-12,75 <sup>c</sup> (0,56)	1,55 <sup>c</sup> (0,01, 3,09); 0,048	LOCF
Venlafaxin XR 150–225 mg	164	23,13 (3,4)	-14,3 <sup>c</sup> (0,54)		
<b>HMCQ</b>					
Phase II + III					
Duloxetin 60–120 mg	159	22,26 (3,42)	-12,76 <sup>c</sup> (0,57)	0,55 <sup>c</sup> (-0,96; 2,06); 0,472 <sup>d</sup> 0,54 <sup>c</sup> (-0,97; 2,05); 0,481 <sup>e</sup>	LOCF
Venlafaxin XR 75–225 mg	166	22,5 (3,08)	-13,31 <sup>c</sup> (0,55)		
Venlafaxin XR 150–225 mg	166	22,25 (3,3)	-13,3 <sup>c</sup> (0,55)		
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>					
a: Zahl der Patienten in der Auswertung					
b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik					
c: Adjustierte Werte (LS means)					
d: Duloxetin vs. Venlafaxin 75–225 mg					
e: Duloxetin vs. Venlafaxin 150–225 mg					
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, LS: Least square, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus, XR: extended release					

Gesamt-Score, Change from Baseline  
Duloxetin vs. Venlafaxin



Heterogenität:  $Q=0.93$ ,  $df=1$  ( $p=0.334$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.91 ( $p=0.056$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 165: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Auch die Meta-Analyse des Depressionsskalen-Gesamtscores ergab, wie schon vorher die Analyse zu Ansprechraten, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Duloxetin und Venlafaxin (Abbildung 165). Zusammenfassend resultierte auch hier in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen.



### 5.4.2.3 Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen

Zur Beurteilung des Therapieziels Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen wurden für die beiden Studien zum Direktvergleich die Skalen HAMA (Angst) und PSQI (Schlaf) berücksichtigt. Weitere adäquate Skalen zu Einzelsymptomen wie Schmerz, Energie, Kognition, Somatisierung wurden in den beiden Studien nicht verwendet (zur Übersicht der adäquaten Skalen siehe z. B. Tabelle 64). Insgesamt war die Datenverfügbarkeit für diese beiden Skalen gut, es fehlten keine erhobenen Daten.

Wie in Abschnitt 4.1.3 beschrieben, wurden Ergebnisse zu Einzel- und Begleitsymptomen nur dann berücksichtigt, wenn die Daten mithilfe validierter Skalen erhoben wurden.

#### 5.4.2.3.1 Angst

##### HAMA (Hamilton Anxiety Scale)

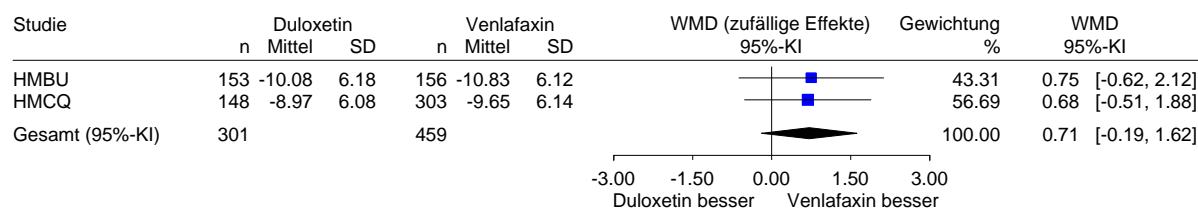
In beiden Studien zum Direktvergleich wurde ein Einfluss auf eine begleitende Angstsymptomatik anhand der HAMA gemessen und Daten berichtet. Für eine detaillierte Beschreibung der HAMA siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bedeutet eine Verbesserung der Symptomatik.

Die Daten der Einzelstudien werden in Tabelle 103 präsentiert, anschließend wird die Meta-Analyse dargestellt (Abbildung 166).

Tabelle 103: HAMA LOCF (Direktvergleich)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studien- beginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert vs. Venlafaxin
<b>HMBU</b>				
Phase II + III				
Duloxetin 60–120 mg	153	19,58 (5,57)	-10,08 <sup>c</sup> (0,5)	0,75 <sup>c</sup> (-0,63; 2,12); 0,286
Venlafaxin XR 150–225 mg	156	18,81 (5,14)	-10,83 <sup>c</sup> (0,49)	
<b>HMCQ</b>				
Phase II + III				
Duloxetin 60–120 mg	148	17,16 (5,53)	-8,97 <sup>c</sup> (0,5)	0,67 <sup>c</sup> (-0,68; 2,01); 0,330 <sup>d</sup> 0,70 <sup>c</sup> (-0,65; 2,05); 0,310 <sup>e</sup>
Venlafaxin XR 75–225 mg	153	17,47 (4,72)	-9,64 <sup>c</sup> (0,5)	
Venlafaxin XR 150–225 mg	150	17,33 (5,38)	-9,67 <sup>c</sup> (0,5)	
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung.				
b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik				
c: Adjustierte Werte (LS means)				
d: Duloxetin vs. Venlafaxin 75–225 mg				
e: Duloxetin vs. Venlafaxin 150–225 mg				
HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, LS: Least square, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus, XR: extended release				

HAMA, Change from Baseline  
Duloxetine vs. Venlafaxin



Heterogenität:  $Q=0$ ,  $df=1$  ( $p=0.944$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.55 ( $p=0.122$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 166: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetine vs. Venlafaxin, Direktvergleich

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Die gepoolten Ergebnisse der HAMA im Vergleich von Duloxetine und Venlafaxin ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen (Abbildung 166). Damit wurde für den Einfluss auf eine Angstsymptomatik in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen erbracht.

#### 5.4.2.3.2 Schlaf

##### PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index)

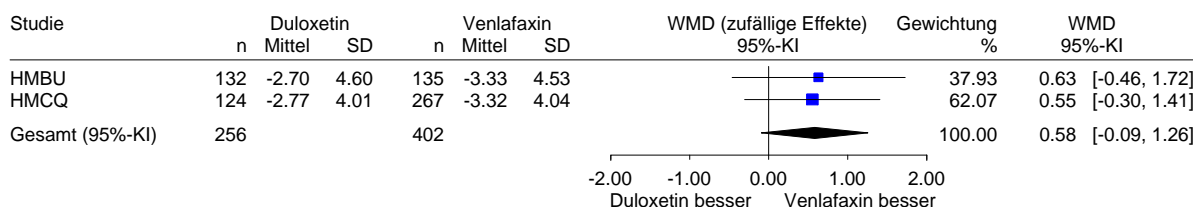
Beide Studien zum Direktvergleich von Duloxetine und Venlafaxin untersuchten den Einfluss der Behandlung auf Schlaf anhand des PSQI. Für eine detaillierte Beschreibung der PSQI siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bedeutet eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 104 zeigt die Ergebnisse der Einzelstudien. Die Betrachtung der Meta-Analysen folgt der Tabelle (Abbildung 167).

Tabelle 104: PSQI LOCF (Direktvergleich)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studien- beginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert vs. Venlafaxin
<b>HMBU</b> Phase II + III				
Duloxetin 60–120 mg	132	11,54 (4,24)	-2,70 <sup>c</sup> (0,40)	0,63 <sup>c</sup> (-0,47; 1,73); 0,259
Venlafaxin XR 150–225 mg	135	11,21 (4,18)	-3,33 <sup>c</sup> (0,39)	
<b>HMCQ</b> Phase II + III				
Duloxetin 60–120 mg	124	10,31 (4,32)	-2,77 <sup>c</sup> (0,36)	0,6 <sup>c</sup> (-0,35; 1,55); 0,213 <sup>d</sup> 0,49 <sup>c</sup> (-0,47; 1,45); 0,318 <sup>e</sup>
Venlafaxin XR 75–225 mg	136	10,26 (4,11)	-3,38 <sup>c</sup> (0,35)	
Venlafaxin XR 150–225 mg	131	10,08 (3,96)	-3,26 <sup>c</sup> (0,35)	
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung				
b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik				
c: Adjustierte Werte (LS means)				
d: Duloxetin vs. Venlafaxin 75–225 mg				
e: Duloxetin vs. Venlafaxin 150–225 mg				
KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, LS: Least square, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus, XR: extended release				

PSQI, Change from Baseline  
Duloxetin vs. Venlafaxin



Heterogenität:  $Q=0.01$ ,  $df=1$  ( $p=0.911$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.69 ( $p=0.091$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 167: Meta-Analyse PSQI-Gesamtscore, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Im Vergleich von Duloxetin und Venlafaxin zeigte sich für den PSQI kein statistisch signifikanter Unterschied (Abbildung 167). Somit wurde für den Einfluss auf den Schlaf in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen gezeigt.

#### 5.4.2.4 Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik

Da es sich bei den beiden Studien für den Direktvergleich um Erhebungen zur Akuttherapie der Depression handelte, wurden keine Daten zu Rückfällen, Rezidiven oder einer Verschlechterung der depressiven Symptomatik bei initialen Respondern erhoben.

#### 5.4.2.5 Mortalität

Im Folgenden werden die in den Studien dokumentierten Daten zu Todesfällen dargestellt. Daten zur Mortalität waren für beide Studien vorhanden.

Tabelle 105: Mortalität (Direktvergleich)

Studie N <sup>a</sup>	Mortalität N (%)
HMBU Studienphase II+III Duloxetin N = 166 <sup>b</sup> Venlafaxin XR N = 166 <sup>b</sup>	0 (0) 0 (0)
HMCQ Studienphase II+III Duloxetin 60(-120) mg N = 164 <sup>b</sup> Venlafaxin XR 75(-225) mg N = 169 <sup>b</sup> Venlafaxin XR 150(- 225) mg N = 171 <sup>b</sup>	0 (0) 0 (0) 0 (0)
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>	
a: Safety Population, wenn nicht anders spezifiziert	
b: Alle randomisierten Patienten	
XR: extended release	

Tabelle 105 zeigt die Daten zur Mortalität. Für beide Studien wurden keine Todesfälle dokumentiert. Es ist zu beachten, dass die vorliegenden Studien in ihrer Größe und Dauer nicht primär auf die Untersuchung der Mortalität ausgelegt waren. Eine Interpretation dieser Ergebnisse ist somit in ihrer Aussagekraft limitiert und liefert keine abschließende Klärung bezüglich dieses Parameters. Die Meta-Analyse findet sich im Anhang (Gruppenunterschied statistisch nicht signifikant, Abbildung 241). Somit ergab sich in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen größeren bzw. geringeren Schaden von Venlafaxin oder Duloxetin für den Parameter Mortalität.

### 5.4.2.6 Suizidalität / Suizide / versuchte Suizide

Zur Bewertung des Therapieziels der Verhinderung bzw. Verringerung des Auftretens von Suizidalität wurde für diese Nutzenbewertung die Operationalisierung über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gewählt. Hierbei wurden diejenigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, welche anhand ihres Wortlauts Suizidalität als wahrscheinlich erscheinen ließen. Einfache Fälle von Überdosierung, ohne Absichtsangabe, wurden nicht aufgenommen. Insgesamt waren Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für beide Studien vorhanden.

Tabelle 106: Suizidalität als SUE (Direktvergleich)

Studie N <sup>a</sup>	SUEs zu Suizidalität N (%)
HMBU Studienphase II+III Duloxetin N = 166 <sup>b</sup> Venlafaxin XR N = 166 <sup>b</sup>	1 (0,6) <sup>c, d</sup> : Suizidgedanken 1 (0,6): Suizidgedanken
HMCQ Studienphase II+III Duloxetin 60(-120) mg N = 164 <sup>b</sup> Venlafaxin XR 75(-225) mg N = 169 <sup>b</sup> Venlafaxin XR 150(-225) mg N = 171 <sup>b</sup>	0 (0) 0 (0) 0 (0)
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Safety Population, wenn nicht anders spezifiziert</p> <p>b: Alle randomisierten Patienten</p> <p>c: Prozente berechnet</p> <p>d: Patient zog Einverständniserklärung vor dem Ereignis zurück (letzte Dosis 3 Tage vor dem Ereignis), wurde aber nach dem Ereignis in die Taperphase aufgenommen.</p> <p>SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, XR: extended release</p>	

Tabelle 106 stellt die Anzahl der relevanten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse inklusive der übersetzten Kodierung dar. Während für die Studie HMCQ kein Ereignis dokumentiert wurde, zeigte sich in der Studie HMBU jeweils ein Ereignis von Suizidgedanken für Venlafaxin und Duloxetin.

Die vorliegenden Studien waren nicht primär auf die Untersuchung der Suizidalität ausgelegt, weshalb die Analyse in diesem Bericht auch auf die relativ ergebnissichere Extraktion von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zum Thema beschränkt wurde. Eine Interpretation dieser Daten ist jedoch ebenfalls nur limitiert durchführbar und liefert keine abschließende Klärung bezüglich des Parameters Suizidalität (siehe hierzu auch die Erläuterung in der Diskussion, Abschnitt 6).

Insgesamt war die Ereignisrate sehr niedrig. Unter Beachtung der o. g. Limitationen der Auswertung konnte kein klarer Vor- oder Nachteil einer Substanz herausgearbeitet werden. Die Meta-Analyse findet sich im Anhang (Gruppenunterschied statistisch nicht signifikant,

Abbildung 242). Unter Berücksichtigung der limitierten Aussagekraft der Daten ergab sich somit in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin oder Venlafaxin für den Parameter Suizidalität.

#### **5.4.2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Zur Beurteilung des Therapieziels Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden für die beiden Studien zum Direktvergleich die Skalen SF-36, EQ-5D und QLDS berücksichtigt (zur Übersicht der adäquaten Skalen siehe z. B. Tabelle 78). Insgesamt war die Datenverfügbarkeit für diese 3 Skalen gut, es fehlten keine erhobenen Daten.

#### **SF-36 (Short-Form-36)**

Beide Studien zum Direktvergleich untersuchten den Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36. Für eine detaillierte Beschreibung des Fragebogens siehe Anhang E. Eine Zunahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 107 liefert einen Überblick über die Daten der Einzelstudien zum SF-36. Die Meta-Analysen sind Abbildung 168 und Abbildung 169 zu entnehmen.

Tabelle 107: SF-36 LOCF (Direktvergleich)

<b>Kontrolle</b> Studie	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Wert zum Studienbeginn (SD)</b>	<b>mittlere Änderung verglichen zum Studienbeginn<sup>b</sup> (SE)</b>	<b>Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert vs. Venlafaxin</b>
<b>HMBU Phase II + III</b>				
<b>Summenscore „Psychische Gesundheit“</b>				
Duloxetin 60–120 mg	153	24,20 (8,87)	14,29 <sup>c</sup> (1,06)	-2,27 <sup>c</sup> (-5,17; 0,63); 0,125
Venlafaxin XR 150–225 mg	156	24,03 (8,23)	16,56 <sup>c</sup> (1,02)	
<b>Summenscore „Körperliche Gesundheit“</b>				
Duloxetin 60–120 mg	153	45,15 (11,63)	1,62 <sup>c</sup> (0,64)	-2,53 <sup>c</sup> (-4,26; -0,81); 0,004
Venlafaxin XR 150–225 mg	156	44,88 (10,59)	4,15 <sup>c</sup> (0,63)	
<b>Subskala „Körperliche Schmerzen“</b>				
Duloxetin 60–120 mg	154	52,52 (27,04)	10,34 <sup>c</sup> (1,83)	-6,74 <sup>c</sup> (-11,63; -1,84); 0,007
Venlafaxin XR 150–225 mg	157	52,97 (29,23)	17,08 <sup>c</sup> (1,80)	
<b>Subskala „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“</b>				
Duloxetin 60–120 mg	154	49,10 (20,66)	11,59 <sup>c</sup> (1,46)	-5,13 <sup>c</sup> (-9,14; -1,13); 0,012
Venlafaxin XR 150–225 mg	157	45,57 (21,69)	16,72 <sup>c</sup> (1,42)	
<b>Subskala „Psychisches Wohlbefinden“</b>				
Duloxetin 60–120 mg	154	32,34 (16,64)	23,49 <sup>c</sup> (1,77)	-5,35 <sup>c</sup> (-10,2; -0,50); 0,031
Venlafaxin XR 150–225 mg	156	32,03 (16,19)	28,83 <sup>c</sup> (1,72)	
<b>Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“</b>				
Duloxetin 60–120 mg	154	69,58 (25,43)	7,22 <sup>c</sup> (1,52)	-5,57 <sup>c</sup> (-9,64; -1,49); 0,008
Venlafaxin XR 150–225 mg	156	70,17 (24,36)	12,79 <sup>c</sup> (1,50)	
<b>Subskala „Emotionale Rollenfunktion“</b>				
Duloxetin 60–120 mg	153	16,78 (27,87)	36,27 <sup>c</sup> (3,39)	-1,42 <sup>c</sup> (-10,49; 7,65); 0,758
Venlafaxin XR 150–225 mg	157	15,50 (27,35)	37,69 <sup>c</sup> (3,32)	
<b>Subskala „Körperliche Rollenfunktion“</b>				
Duloxetin 60–120 mg	154	35,77 (39,58)	21,66 <sup>c</sup> (3,13)	-5,13 <sup>c</sup> (-13,51; 3,26); 0,230
Venlafaxin XR 150–225 mg	157	34,39 (38,23)	26,79 <sup>c</sup> (3,08)	
<b>Subskala „Soziale Funktionsfähigkeit“</b>				
Duloxetin 60–120 mg	154	35,23 (21,84)	25,48 <sup>c</sup> (2,16)	-5,42 <sup>c</sup> (-11,34; 0,49); 0,072
Venlafaxin XR 150–225 mg	157	34,87 (21,09)	30,91 <sup>c</sup> (2,09)	
<b>Subskala „Vitalität“</b>				
Duloxetin 60–120 mg	154	22,86 (16,48)	19,87 <sup>c</sup> (1,77)	-6,84 <sup>c</sup> (-11,71; -1,97); 0,006
Venlafaxin XR 150–225 mg	156	23,60 (14,81)	26,71 <sup>c</sup> (1,72)	

(Fortsetzung)

Tabelle 107 (Fortsetzung): SF-36 LOCF (Direktvergleich)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zum Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p- Wert vs. Venlafaxin
HMCQ Phase II + III				
Summenscore „Körperliche Gesundheit“				
Duloxetin 60–120 mg	148	49,37 (10,22)	0,39 <sup>c</sup> (0,59)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	49,65 (10,84)	1,69 <sup>c</sup> (0,59)	-1,3 <sup>c</sup> (-2,89; 0,28); 0,107 <sup>d</sup>
Venlafaxin XR 150–225 mg	149	50,37 (10,14)	2,09 <sup>c</sup> (0,59)	-1,71 <sup>c</sup> (-3,30; -0,11); 0,036 <sup>e</sup>
Summenscore „Psychische Gesundheit“				
Duloxetin 60–120 mg	148	23,76 (9,31)	17,28 <sup>c</sup> (1,07)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	23,88 (8,81)	18,90 <sup>c</sup> (1,07)	-1,63 <sup>c</sup> (-4,51; 1,26); 0,268 <sup>d</sup>
Venlafaxin XR 150–225 mg	149	23,56 (9,08)	18,12 <sup>c</sup> (1,07)	-0,85 <sup>c</sup> (-3,74; 2,05); 0,566 <sup>e</sup>
Subskala „Körperliche Schmerzen“				
Duloxetin 60–120 mg	148	58,39 (24,33)	12,53 <sup>c</sup> (1,74)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	58,20 (24,65)	16,59 <sup>c</sup> (1,73)	-4,06 <sup>c</sup> (-8,73; 0,6); 0,087 <sup>d</sup>
Venlafaxin XR 150–225 mg	149	60,46 (23,54)	16,53 <sup>c</sup> (1,73)	-4 <sup>c</sup> (-8,68; 0,67); 0,093 <sup>e</sup>
Subskala „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“				
Duloxetin 60–120 mg	148	57,07 (19,72)	11,80 <sup>c</sup> (1,33)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	58,87 (21,91)	12,07 <sup>c</sup> (1,33)	-0,27 <sup>c</sup> (-3,86; 3,31); 0,882 <sup>d</sup>
Venlafaxin XR 150–225 mg	149	58,38 (21,98)	11,76 <sup>c</sup> (1,33)	0,04 <sup>c</sup> (-3,56; 3,63); 0,985 <sup>e</sup>
Subskala „Psychisches Wohlbefinden“				
Duloxetin 60–120 mg	148	35,35 (17,38)	29,06 <sup>c</sup> (1,76)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	35,21 (17,29)	30,77 <sup>c</sup> (1,76)	-1,71 <sup>c</sup> (-6,44; 3,03); 0,479 <sup>d</sup>
Venlafaxin XR 150–225 mg	149	33,26 (16,29)	30,96 <sup>c</sup> (1,76)	-1,90 <sup>c</sup> (-6,65; 2,86); 0,434 <sup>e</sup>
Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“				
Duloxetin 60–120 mg	148	76,34 (22,39)	7,74 <sup>c</sup> (1,42)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	75,01 (23,55)	10,16 <sup>c</sup> (1,41)	-2,42 <sup>c</sup> (-6,23; 1,38); 0,211 <sup>d</sup>
Venlafaxin XR 150–225 mg	149	76,84 (22,73)	10,62 <sup>c</sup> (1,41)	-2,88 <sup>c</sup> (-6,70; 0,93); 0,138 <sup>e</sup>
Subskala „Emotionale Rollenfunktion“				
Duloxetin 60–120 mg	148	15,31 (25,61)	40,17 <sup>c</sup> (3,47)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	17,11 (26,96)	49,51 <sup>c</sup> (3,45)	-9,33 <sup>c</sup> (-18,64; -0,03); 0,049 <sup>d</sup>
Venlafaxin XR 150–225 mg	149	20,92 (30,70)	44,88 <sup>c</sup> (3,46)	-4,71 <sup>c</sup> (-14,06; 4,65); 0,324 <sup>e</sup>
Subskala „Körperliche Rollenfunktion“				
Duloxetin 60–120 mg	148	49,83 (41,8)	13,81 <sup>c</sup> (2,89)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	54,0 (42,67)	23,88 <sup>c</sup> (2,87)	-10,07 <sup>c</sup> (-17,81; -2,32); 0,011 <sup>d</sup>
Venlafaxin XR 150–225 mg	149	55,03 (42,11)	25,24 <sup>c</sup> (2,87)	-11,43 <sup>c</sup> (-19,2; -3,66); 0,004 <sup>e</sup>

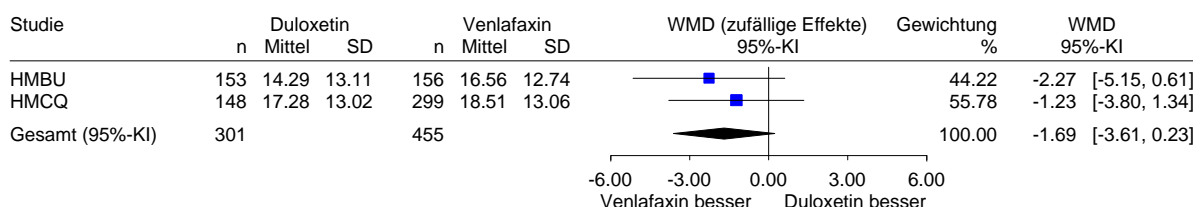
(Fortsetzung)



Tabelle 107 (Fortsetzung): SF-36 LOCF (Direktvergleich)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zum Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert vs. Venlafaxin
Subskala „Soziale Funktionsfähigkeit“				
Duloxetin 60–120 mg	148	37,42 (22,80)	27,14 <sup>c</sup> (2,09)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	37,83 (21,86)	31,14 <sup>c</sup> (2,08)	-4,0 <sup>c</sup> (-9,60; 1,60); 0,161 <sup>d</sup>
Venlafaxin XR 150–225 mg	149	37,25 (23,0)	33,72 <sup>c</sup> (2,08)	-6,58 <sup>c</sup> (-12,2; -0,97); 0,022 <sup>e</sup>
Subskala „Vitalität“				
Duloxetin 60–120 mg	148	24,12 (17,66)	24,18 <sup>c</sup> (1,94)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	23,23 (17,45)	26,40 <sup>c</sup> (1,93)	-2,22 <sup>c</sup> (-7,43; 2,98); 0,402 <sup>e</sup>
Venlafaxin XR 150–225 mg	149	24,06 (17,16)	23,80 <sup>c</sup> (1,93)	0,38 <sup>c</sup> (-4,84; 5,60); 0,886 <sup>d</sup>
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung				
b: Positive Veränderungswerte bezeichnen eine Verbesserung der Lebensqualität				
c: Adjustierte Werte (LS means)				
d: Duloxetin vs. Venlafaxin 75–225 mg				
e: Duloxetin vs. Venlafaxin 150–225 mg				
KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, LS: Least Square, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SF-36: Short-Form-36, vs.: versus, XR: extended release				

SF-36 Psychische Gesundheit, Change from Baseline  
Duloxetin vs. Venlafaxin

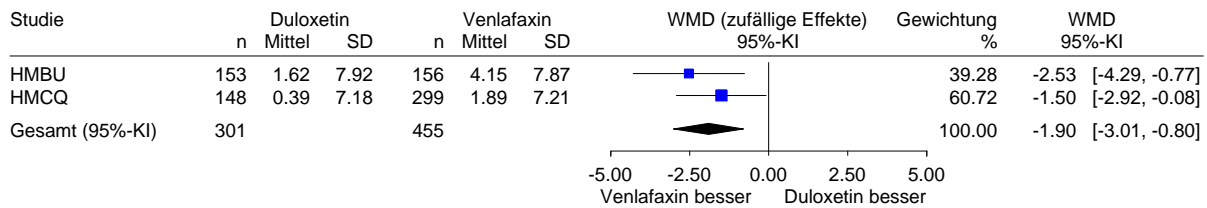


Heterogenität:  $Q=0.28$ ,  $df=1$  ( $p=0.598$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.73 ( $p=0.084$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 168: Meta-Analyse SF-36, Summenscore psychische Gesundheit, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SF-36: Short-Form-36, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

SF-36 Körperliche Gesundheit, Change from Baseline  
Duloxetin vs. Venlafaxin



Heterogenität:  $Q=0.8$ ,  $df=1$  ( $p=0.371$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-3.38 ( $p=0.001$ ),  $\tau^2=0.000$

#### Abbildung 169: Meta-Analyse SF-36, Summenscore körperliche Gesundheit, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SF-36: Short-Form-36, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Im Vergleich von Duloxetin und Venlafaxin zeigte sich für den Summenscore psychische Gesundheit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (Abbildung 168). Für den Summenscore körperliche Gesundheit ergab sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Venlafaxin. Um die Relevanz dieses Effekts einzuschätzen, wurde auf eine Cohen's-d-Berechnung zurückgegriffen. Die Effektgröße bei den gepoolten Studien ergab mit -0,26 (95 %-KI [-0,41; -0,11]) Punkten ein Ergebnis, bei dem Teile des Konfidenzintervalls die für Cohen's d angenommene Relevanzgrenze für einen kleinen Effekt nicht erreichten (-0,2 Punkte; [62]). Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Zusammenfassend ergab sich für die Daten zum SF-36 in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin im Summenscore psychische Gesundheit. Der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin für den Summenscore körperliche Gesundheit blieb unklar und es gab ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

### EQ-5D (Euro-Qol Questionnaire-5 Dimension)

Ein Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D wurde in beiden Studien zum Direktvergleich untersucht. Für eine detaillierte Beschreibung des Fragebogens siehe Anhang E. Eine Zunahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

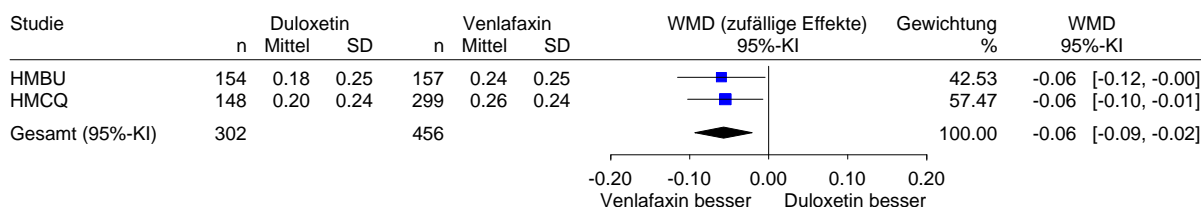
Tabelle 108 zeigt die Daten der Einzelstudien zum EQ-5D. Die Darstellung der Meta-Analyse erfolgt in Abbildung 170.

Tabelle 108: EQ-5D LOCF (Direktvergleich)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studien- beginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert vs. Venlafaxin
<b>HMBU</b> Phase II + III				
Duloxetin 60–120 mg	154	0,48 (0,32)	0,18 <sup>c</sup> (0,02)	-0,06 <sup>c</sup> (-0,12; -0,01); 0,020
Venlafaxin XR 150–225 mg	157	0,50 (0,30)	0,24 <sup>c</sup> (0,02)	
<b>HMCQ</b> Phase II + III				
Duloxetin 60–120 mg	148	0,55 (0,28)	0,20 <sup>c</sup> (0,02)	-0,06 <sup>c</sup> (-0,11; -0,01); 0,030 <sup>d</sup>
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	0,51 (0,27)	0,26 <sup>c</sup> (0,02)	
Venlafaxin XR 150–225 mg	149	0,53 (0,28)	0,25 <sup>c</sup> (0,02)	

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.*  
a: Zahl der Patienten in der Auswertung.  
b: Positive Veränderungswerte bezeichnen eine Verbesserung der Lebensqualität  
c: Adjustierte Werte (LS means)  
d: Duloxetin vs. Venlafaxin 75–225 mg  
e: Duloxetin vs. Venlafaxin 150–225 mg  
EQ-5D: Euro-Qol Questionnaire-5 Dimension, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, LS: Least Square, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus, XR: extended release

EQ-5D, Change from Baseline  
Duloxetin vs. Venlafaxin



Heterogenität: Q=0.02, df=1 (p=0.894), I<sup>2</sup>=0%  
Gesamteffekt: Z Score=-3.1 (p=0.002), tau<sup>2</sup>=0.000

Abbildung 170: Meta-Analyse EQ-5D, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

EQ-5D: Euro-Qol Questionnaire-5 Dimension, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Der Vergleich von Venlafaxin und Duloxetin im EQ-5D erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin. Bezüglich der Relevanz dieses Einzelergebnisses fand sich kein Hinweis auf einen Richtwert in der Literatur. Daher wurde eine Cohen's-d-Berechnung durchgeführt. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag bei -0,23 (95 %-KI [-0,38; -0,09]). Damit befand sich der Schätzer im Bereich eines kleinen Effekts, welcher nach einer Interpretation des Cohen's d eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen umfasst [62]. Das Konfidenzintervall reichte hierbei mit der oberen Grenze oberhalb des Bereichs eines kleinen Effekts von -0,2. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Zusammenfassend blieb der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin für die ambulante Akuttherapie der Depression im EQ-5D unklar und es ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen.

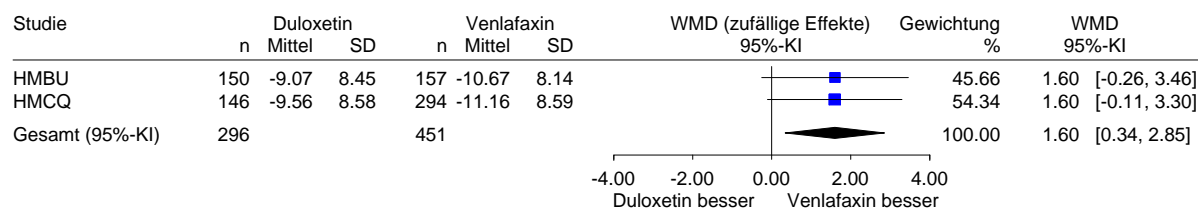
### QLDS (Quality of Life in Depression Scale)

Beide Studien zum Direktvergleich untersuchten den Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der QLDS. Für eine detaillierte Beschreibung des Fragebogens siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Tabelle 109 liefert einen Überblick über die Daten der Einzelstudien zur QLDS, Abbildung 171 zeigt die Meta-Analyse.

Tabelle 109: QLDS LOCF (Direktvergleich)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studien- beginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert vs. Venlafaxin
HMBU Phase II + III				
Duloxetin 60–120 mg	150	19,11 (8,55)	-9,07 <sup>c</sup> (0,69)	1,59 <sup>c</sup> (-0,27; 3,46); 0,094
Venlafaxin XR 150–225 mg	157	19,87 (8,77)	-10,67 <sup>c</sup> (0,65)	
HMCQ Phase II + III				
Duloxetin 60–120 mg	146	18,46 (8,29)	-9,56 <sup>c</sup> (0,71)	1,62 <sup>c</sup> (-0,28; 3,52); 0,095 <sup>d</sup> 1,57 <sup>c</sup> (-0,36; 3,5); 0,111 <sup>e</sup>
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	18,81 (8,13)	-11,18 <sup>c</sup> (0,7)	
Venlafaxin XR 150–225 mg	144	19,32 (7,89)	-11,13 <sup>c</sup> (0,72)	
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung				
b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik				
c: Adjustierte Werte (LS means)				
d: Duloxetin vs. Venlafaxin 75–225 mg				
e: Duloxetin vs. Venlafaxin 150–225 mg				
KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, LS: Least Square, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus, XR: extended release				

QLDS, Change from Baseline  
Duloxetine vs. Venlafaxin



Heterogenität:  $Q=0$ ,  $df=1$  ( $p=0.997$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=2.49 ( $p=0.013$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 171: Meta-Analyse QLDS, Duloxetine vs. Venlafaxin, Direktvergleich

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Die Analyse der QLDS erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin gegenüber Duloxetine. Bezüglich der Relevanz dieses Einzelergebnisses wurde eine Cohen's-d-Berechnung durchgeführt. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag bei 0,19 (95 %-KI [0,04; 0,34]). Damit befanden sich Gesamtschätzer und Teile des Konfidenzintervalls unterhalb eines kleinen Effekts, welcher nach einer Interpretation des Cohen's d eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen umfasst [62]. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Zusammenfassend blieb der Zusatznutzen von Duloxetine oder Venlafaxin für die ambulante Akuttherapie der Depression für die QLDS unklar. Daher gab es keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

### Gesamtergebnis für gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zum Einfluss auf gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand SF-36, EQ-5D und QLDS) wurden in beiden Studien erhoben und berichtet.

Für den SF-36 zeigte sich im Vergleich von Duloxetine und Venlafaxin für den Summenscore psychische Gesundheit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Im Summenscore körperliche Gesundheit ergab sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Venlafaxin, dessen Relevanz jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte. Zusammenfassend ergab sich für die Daten zum SF-36 in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetine oder Venlafaxin im Summenscore psychische Gesundheit. Der Zusatznutzen von Duloxetine oder Venlafaxin für den Summenscore körperliche Gesundheit blieb unklar, daher ergab sich ebenfalls kein Beleg für einen Zusatznutzen.

Der Vergleich von Venlafaxin und Duloxetine im EQ-5D erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin, dessen Relevanz jedoch ebenfalls nicht sicher einzustufen war. Zusammenfassend blieb der Zusatznutzen von Duloxetine oder Venlafaxin

für die ambulante Akuttherapie der Depression im EQ-5D unklar. Es gab keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

Die Analyse der QLDS erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin gegenüber Duloxetin. Auch hier konnte die Relevanz des beobachteten Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Somit blieb der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin für die ambulante Akuttherapie der Depression für die QLDS unklar und es lag kein Beleg für einen Zusatznutzen vor.

Zusammenfassend blieb der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität in der ambulanten Akuttherapie der Depression mehrheitlich unklar, weshalb kein Beleg für einen Zusatznutzen gegeben war.

#### **5.4.2.8 Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit**

Für das Therapieziel Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus wurde die Skala SDS berücksichtigt (zur Übersicht der adäquaten Skalen siehe z. B. Tabelle 83). Insgesamt war die Datenverfügbarkeit für diese Skala gut, die erhobenen Daten wurden berichtet.

#### **SDS (Sheehan Disability Scale)**

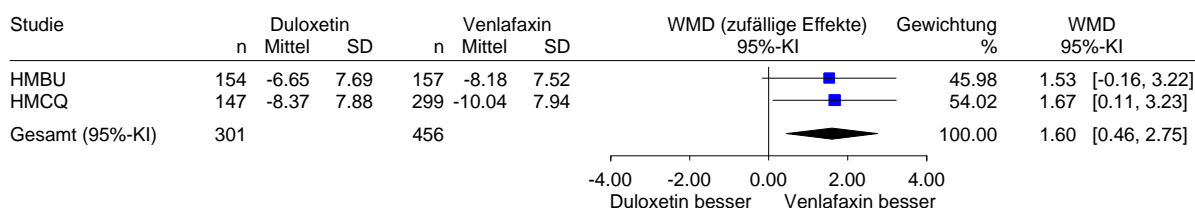
Ein Einfluss auf das soziale Funktionsniveau anhand der SDS wurde in beiden Studien zum Direktvergleich untersucht. Für eine detaillierte Beschreibung der SDS siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bedeutet eine Verbesserung des Funktionsniveaus.

Die Daten der Einzelstudien werden in Tabelle 110 präsentiert, anschließend erfolgt die Betrachtung der Meta-Analyse (Abbildung 172).

Tabelle 110: SDS LOCF (Direktvergleich)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studien- beginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert vs. Venlafaxin
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung				
b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik				
c: Adjustierte Werte (LS means)				
d: Duloxetin vs. Venlafaxin 75–225 mg				
e: Duloxetin vs. Venlafaxin 150–225 mg				
KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, LS: Least Square, SD: Standardabweichung, SDS: Sheehan Disability Scale, SE: Standardfehler, vs.: versus, XR: extended release				

SDS, Change from Baseline  
Duloxetin vs. Venlafaxin



Heterogenität:  $Q=0.01$ ,  $df=1$  ( $p=0.907$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=2.74 ( $p=0.006$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 172: Meta-Analyse SDS, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SDS: Sheehan Disability Scale, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Die Meta-Analyse im Vergleich von Duloxetin und Venlafaxin zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin. Die Berechnung des Cohen's d ergab eine Effektgröße gemessen in Standardabweichungen, die bei 0,21 (95 %-KI [0,06; 0,35]) lag. Damit befand sich der Schätzer im Bereich eines kleinen Effekts (0,2 bis 0,5 Standardabweichungen [62]). Die untere Grenze des Konfidenzintervalls hingegen erreichte dieses Niveau nicht. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Zusammenfassend blieb der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin hinsichtlich des Einflusses auf das soziale Funktionsniveau in der ambulanten Akuttherapie der Depression unklar. Es gab keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

#### 5.4.2.9 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Zur Beurteilung des Therapieziels Verringerung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden für den Direktvergleich unerwünschte Ereignisse und die Skala CSFQ zu sexueller Dysfunktion berücksichtigt. Insgesamt lag für die Daten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen eine gute Datenverfügbarkeit vor.

Für die vorliegende Auswertung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in den Studien, die Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Studienabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen herangezogen. Als weitere relevante Themenbereiche wurden sexuelle Dysfunktion und Bluthochdruck betrachtet. Die verschiedenen Parameter werden im Folgenden in eigenen Kapiteln dargestellt. Eine darüber hinausgehende Betrachtung unerwünschter Arzneimittelwirkungen erfolgte nicht.

##### 5.4.2.9.1 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

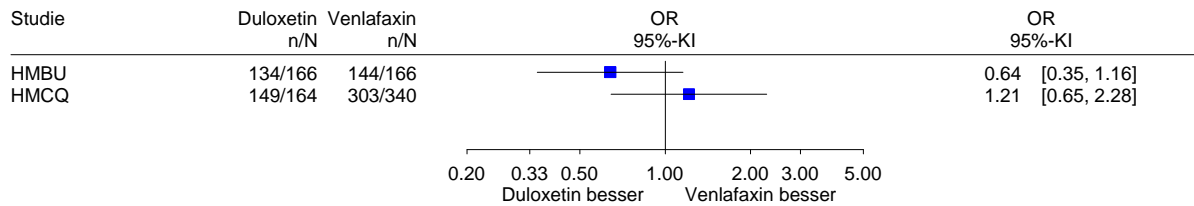
Tabelle 111 stellt die Studieneinzelergebnisse zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Studienabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen dar. Bei der Erfassung der Daten wurde davon ausgegangen, dass es sich um Patientenzahlen und nicht um Ereigniszahlen handelt, selbst wenn dies in den Quelldaten nicht immer explizit spezifiziert wurde. Die zusammenfassende Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt danach (Abbildung 173 bis Abbildung 175).

Tabelle 111: Unerwünschte Ereignisse (Direktvergleich)

Kontrolle	N <sup>a</sup>	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse N (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%)
<i>HMBU Phase II + III</i>				
Duloxetin 60–120 mg	166	134 (80,7)	0 (0)	22 (13,3)
Venlafaxin XR 75–225 mg	166	144 (86,7)	5 (3)	14 (8,4)
<i>HMCQ Phase II + III</i>				
Duloxetin 60–120 mg	164	149 (90,9)	1 (0,6)	26 (15,9)
Venlafaxin XR 75–225 mg	169	154 (91,1)	2 (1,2)	14 (8,3)
Venlafaxin XR 150–225 mg	171	149 (87,1)	0 (0)	17 (9,9)
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>				
a: Zahl der randomisierten Patienten				
XR: extended release				



Unerwünschte Ereignisse  
Duloxetin vs. Venlafaxin

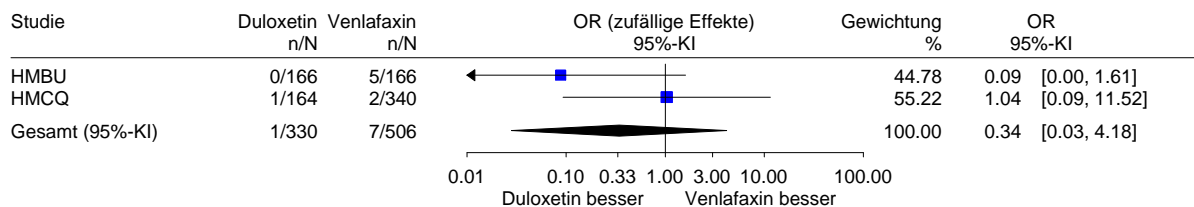


Heterogenität:  $Q=2.1$ ,  $df=1$  ( $p=0.147$ ),  $I^2=52.4\%$

Abbildung 173: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse  
Duloxetin vs. Venlafaxin

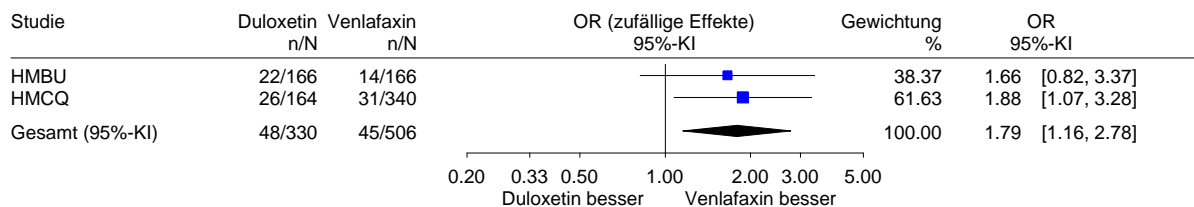


Heterogenität:  $Q=1.77$ ,  $df=1$  ( $p=0.183$ ),  $I^2=43.6\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.84 ( $p=0.402$ ),  $\tau^2=1.430$

Abbildung 174: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Duloxetin vs. Venlafaxin



Heterogenität:  $Q=0.07$ ,  $df=1$  ( $p=0.787$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=2.6 ( $p=0.009$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 175: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Die Analyse zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse erbrachte ein sehr heterogenes Ergebnis, welches ohne Gesamtschätzer abgebildet wurde (Abbildung 173). Hierbei waren die Ergebnisse der Einzelstudien gegenläufig und erreichten keine statistische Signifikanz. Der Effekt blieb damit unklar.

Die Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse beider Studien zusammen zeigten eine mittlere Heterogenität (Abbildung 174). Die Analyse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen.

Die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse schließlich ergaben in der Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Venlafaxin gegenüber Duloxetin. Dieses Resultat basierte auf einer homogenen Datenlage. Es ist zu beachten, dass – zumindest für die flexibel dosierte Studienphase III – Venlafaxin, bezogen auf die zugelassene Höchstdosierung, gegenüber Duloxetin relativ niedriger dosiert war. Ein solcher relativer Dosisunterschied könnte in der hier zusammengefassten Darstellung beider Studienphasen (II+III) zu einer Überschätzung der Abbruchraten für Duloxetin (aufgrund relativ höherer Dosierungen) führen. Dementgegen steht die Tatsache, dass auch die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse, welche nach der Studienphase II ermittelt wurden, ein qualitativ identisches Bild lieferten. Auch hier ergaben sich durchweg höhere Abbruchraten für Duloxetin, welches in der hier vorangegangenen Studienphase mit 50 % der Maximaldosis und damit etwas vergleichbarer zu Venlafaxin dosiert war.

Zusammenfassend zeigte sich im Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden einer der beiden Substanzen in Bezug auf die Gesamtraten unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Für die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse ergab sich hingegen ein Beleg für einen geringeren Schaden von Venlafaxin gegenüber Duloxetin bzw. ein Beleg für einen größeren Schaden von Duloxetin gegenüber Venlafaxin.

#### **5.4.2.9.2 Sexuelle Dysfunktion**

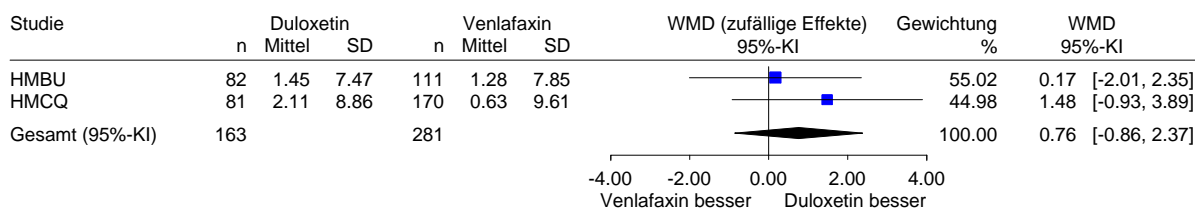
Bei spontan berichteten sexuellen Funktionsstörungen ist von einer deutlichen Unterschätzung der wahren Häufigkeit auszugehen [79], weshalb eine systematische Erfassung notwendig ist. In beiden Studien zum Direktvergleich wurden systematisch Skalendaten zur sexuellen Dysfunktion erhoben. Hierbei wurde jeweils der Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ) verwendet. Für eine detaillierte Beschreibung des Fragebogens siehe Anhang E. Eine Zunahme des CSFQ-Scores bedeutet eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 112 stellt die Daten der einzelnen Studien dar, die Meta-Analyse ist Abbildung 176 zu entnehmen.

Tabelle 112: Sexuelle Dysfunktion – nur Studien mit vorhandenen Skalendaten (Direktvergleich)

Studie N <sup>a</sup>	Skala	Gesamtscore Mittelwert bei Studienanfang (SD)	Gesamtscore Mittelwert bei Studienende (SD)	mittlere Änderung im Vergleich zu Studienanfang (SE) <sup>b</sup>	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert vs. Venlafaxin
<b>HMBU</b>					
Studienphase II + III					
Frauen					
Duloxetin N = 50	<i>CSFQ</i>	38,28 (10,17)	41,88 (10,89)	3,01 <sup>c</sup> (1,12)	1,83 <sup>c</sup> (-0,96; 4,62); 0,195
Venlafaxin XR N = 74		37,81 (9,45)	39,99 (10,50)	1,17 <sup>c</sup> (0,98)	
Männer					
Duloxetin N = 32		45,06 (7,05)	44,97 (8,92)	-0,99 <sup>c</sup> (1,07)	-2,49 <sup>c</sup> (-5,57; 0,59); 0,111
Venlafaxin XR N = 37		46,11 (7,76)	46,62 (8,22)	1,50 <sup>c</sup> (1,09)	
<b>HMCQ</b>					
Studienphase II + III					
Frauen					
Duloxetin 60 mg N = 46	<i>CSFQ</i>	42,54 (10,60)	45,59 (11,03)	3,16 <sup>c</sup> (1,31)	0,34 <sup>c</sup> (-2,93; 3,61); 0,838 <sup>d</sup>
Venlafaxin XR 75 mg N = 51		43,33 (9,43)	46,12 (9,69)	2,82 <sup>c</sup> (1,23)	
Venlafaxin XR 150 mg N = 39		41,10 (10,38)	43,95 (10,85)	3,34 <sup>c</sup> (1,38)	
Männer					
Duloxetin 60 mg N = 35		51,57 (6,72)	52,40 (7,72)	0,74 <sup>c</sup> (1,48)	2,89 <sup>c</sup> (-1,33; 7,10); 0,177 <sup>d</sup>
Venlafaxin XR 75 mg N = 36		50,56 (7,37)	48,56 (8,66)	-2,14 <sup>c</sup> (1,58)	
Venlafaxin XR 150 mg N = 44		51,61 (7,67)	49,50 (9,75)	-2,03 <sup>c</sup> (1,57)	
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>					
a: Patienten mit sexueller Aktivität bei Studienbeginn und Studienende					
b: Positive Veränderungswerte bezeichnen eine Verbesserung der Symptomatik					
c: Adjustierte Werte (LS means)					
d: Duloxetin vs. Venlafaxin 75–225 mg					
e: Duloxetin vs. Venlafaxin 150–225 mg					
CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire, KI: Konfidenzintervall, LS: Least Square, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus, XR: extended release					

Sexuelle Dysfunktion (CSFQ), Change from Baseline  
Duloxetin vs. Venlafaxin



Heterogenität:  $Q=0.63$ ,  $df=1$  ( $p=0.429$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score= $0.92$  ( $p=0.357$ ),  $\tau^2=0.000$

#### Abbildung 176: Meta-Analyse CSFQ, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Der Vergleich von Venlafaxin und Duloxetin im CSFQ erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen.

Somit ergab sich hinsichtlich der Zielgröße sexuelle Dysfunktion kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Duloxetin oder Venlafaxin im Direktvergleich in der ambulanten Akuttherapie der Depression.

#### 5.4.2.9.3 Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck

Im Bereich kardiovaskulärer Parameter wurden in beiden Studien Blutdruckparameter, die Herzfrequenz und EKG-Auffälligkeiten berichtet. Beide Studien berichteten Ergebnisse zum Bluthochdruck, die anhand einer vorgegebenen Definition ermittelt wurden. Aus Gründen der Ergebnissicherheit wurden allein diese Ergebnisse zur Bewertung des potenziellen Schadens herangezogen.

Die übergreifende Definition beider Studien kann wie folgt zusammengefasst werden: Eine Hypertonie wurde definiert als im Sitzen gemessener systolischer Blutdruckwert von mindestens 140 mmHg bei einer Erhöhung im Vergleich zum Ausgangswert von mindestens 10 mm Hg oder einem diastolischen Blutdruckwert von mindestens 90 mm Hg bei einer Erhöhung im Vergleich zum Ausgangswert von mindestens 10 mm Hg. Diese Kriterien mussten bei 3 Visiten in Folge erfüllt sein (Tabelle 113).

Tabelle 113: Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Direktvergleich)

<b>Studie N<sup>a</sup></b>	<b>Patienten mit (andauernd) erhöhtem Blutdruck, als Gesamtrate angegeben N (%)</b>	<b>Patienten mit (andauernd) erhöhtem systolischen Blutdruck N (%)</b>	<b>Patienten mit (andauernd) erhöhtem diastolischen Blutdruck N (%)</b>	<b>Definition Hypertonie</b>
HMBU Studienphase II+III Duloxetin N = 160 <sup>b</sup> Venlafaxin XR N = 163 <sup>b</sup>	6 (3,8) 8 (4,9)	4 (2,5) 8 (4,9)	3 (1,9) 3 (1,8)	<i>Ein Patient wurde als hypertensiv bezeichnet, wenn bei 3 konsekutiven Visiten der im Sitzen gemessene systolische Blutdruck <math>\geq 140</math> mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn oder wenn der im Sitzen gemessene diastolische Blutdruck <math>\geq 90</math> mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn war. Studienbeginn war in diesem Fall der höchste gemessene Wert vor Randomisierung.</i>
HMCQ Studienphase II+III Duloxetin 60(-120) mg N = 159 <sup>b</sup> Venlafaxin XR 75(-225) mg N = 166 <sup>b</sup> Venlafaxin XR 150(- 225) mg N = 166 <sup>b</sup>	0 (0) 2 (1,2) 0 (0)	0 (0) 2 (1,2) 0 (0)	0 (0) 0 (0) 0 (0)	Andauernder erhöhter Blutdruck war definiert als im Sitzen systolischer Blutdruck $\geq 140$ mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn oder diastolischer Blutdruck $\geq 90$ mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn, jeweils bei 3 konsekutiven Visiten. Studienbeginn war in diesem Fall der höchste gemessene Wert vor Randomisierung.
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>				
a: Safety Population, wenn nicht anders spezifiziert.				
b: Patienten mit Werten bei Studienbeginn und Post-Studienbeginn-Werten.				
XR: extended release				

Tabelle 113 ermöglicht einen Überblick über die Daten der einzelnen Studien zum Parameter Bluthochdruck.

Bei der Interpretation der Ergebnisse zum Bluthochdruck ist wiederum zu beachten, dass die vorliegenden Studien nicht primär auf dessen Untersuchung ausgelegt waren. Dennoch ist mit dem Parameter „Bluthochdruckfälle anhand einer vorgegebenen Definition“ eine relative Standardisierung der Sachlage und damit eine höhere Ergebnissicherheit angestrebt worden. Die Evaluation dieser Ergebnisse ist dennoch unter Beachtung der benannten Limitationen durchzuführen.

Insgesamt war die Ereignisrate relativ niedrig, sodass kein klarer Vorteil oder Nachteil einer Substanz herausgearbeitet werden konnte. Die anhand der vorliegenden Daten mögliche Meta-Analyse findet sich im Anhang (Gruppenunterschied statistisch nicht signifikant, Abbildung 243).

Es ergab sich somit in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin oder Venlafaxin im Direktvergleich bezüglich des Parameters Bluthochdruck.

#### **5.4.2.10 Komplikationen von Begleiterkrankungen (z. B. vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit)**

In den eingeschlossenen Studien für den Direktvergleich waren keine Informationen vorhanden, die eine Bewertung des Zielparameters „Komplikationen von Begleiterkrankungen“ ermöglicht hätten.

### 5.4.3 Subgruppenanalysen – Direktvergleich

Im Folgenden werden die jeweiligen Subgruppen gemäß ihrer Definition im Berichtsplan und der jeweils gewählten Operationalisierung dargestellt und evaluiert.

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

- Geschlecht
- Schweregrad
- Behandlungsresistenz (Definition in den jeweiligen Studien)
- Versorgungssetting (stationär vs. ambulant)
- Vorliegen psychiatrischer und / oder somatischer Komorbidität
- Alter
- Dosis
- unterschiedliche begleitende antidepressive Behandlungen
- spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik

Die Kriterien zur Operationalisierung wurden anhand ihrer Ergebnissicherheit und Vergleichbarkeit ausgewählt. Im Rahmen der jeweiligen Ergebnisdarstellung werden die Kriterien zur Operationalisierung pro Subgruppe erläutert.

Es erfolgte eine Untersuchung der antidepressiven Wirkung (Zusatznutzen) und der unerwünschten Ereignisse (größerer / geringerer Schaden) in Bezug auf die Subgruppen. Die Analysen im Rahmen der Schadensbewertung wurden hierbei auf die Subgruppen Geschlecht, Alter und Dosis beschränkt.

#### 5.4.3.1 Geschlecht

Zur Bewertung der Subgruppen zum Geschlecht sollten

- nach Geschlecht stratifizierte Daten zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Untersuchung unerwünschter Ereignisse) oder
- nach Geschlecht stratifizierte Daten zu HAMD- bzw. MADRS-Gesamtscores (Untersuchung der antidepressiven Wirkung) berücksichtigt werden.

Es konnten keine Daten zur Untersuchung der unerwünschten Ereignisse für die Subgruppen zum Geschlecht identifiziert werden. Beide Studien zum Direktvergleich kündigten eine

solche Subgruppenanalyse für die antidepressive Wirkung an, es waren jedoch keine Daten hierzu vorhanden. Eine Analyse dieser Subgruppen war somit für den Direktvergleich von Venlafaxin und Duloxetin nicht möglich.

#### **5.4.3.2 Schweregrad**

Zur Untersuchung des Einflusses des Schweregrads der Erkrankung auf den Behandlungseffekt sollte mittels Meta-Regression der Zusammenhang zwischen Schweregrad und Behandlungseffekt untersucht werden. Als Maß für den Schweregrad der Erkrankung der Patienten in den einzelnen Studien sollte dabei der mittlere Score der in den Studien eingesetzten Depressionsskalen zu Studienbeginn verwendet werden.

Eine Untersuchung des Einflusses des Schweregrads der Erkrankung war für die Studien zum Direktvergleich nicht sinnvoll, da die Werte der Depressionsskalen zu Studienbeginn für beide Studien sehr vergleichbar im Bereich einer mittelschweren Depression lagen. Ein Interaktionstest war somit obsolet, auch da auf Basis von lediglich 2 Studien ein solcher Test nicht sinnvoll durchführbar war. Des Weiteren wurden zwar für beide Studien Subgruppenanalysen stratifiziert nach Schweregrad angekündigt, es lagen jedoch keine Daten hierzu vor.

Somit war eine Analyse dieser Subgruppen für den Direktvergleich von Venlafaxin und Duloxetin nicht möglich.

#### **5.4.3.3 Behandlungsresistenz**

In beiden Studien des Direktvergleichs war sowohl eine Therapieresistenz in der aktuellen Episode als auch eine Therapieresistenz gegenüber SNRI in vorangegangenen Episoden ausgeschlossen. Somit war eine spezielle Betrachtung einer therapieresistenten Population nicht möglich.

#### **5.4.3.4 Versorgungssetting**

Das jeweilige Behandlungssetting der eingeschlossenen Studien ist in Tabelle 96 aufgeführt. Da beide Studien ausschließlich ambulante Patienten untersuchten, war eine Subgruppenanalyse nach Versorgungssetting nicht möglich. Die allgemeine meta-analytische Zusammenfassung der Studien erscheint angemessen, um den antidepressiven Effekt in ambulant behandelten Patienten abzuschätzen (siehe Abschnitt 5.4.2.1 und 5.4.2.2).

#### **5.4.3.5 Vorliegen psychiatrischer und / oder somatischer Komorbidität**

Wie bei der Therapieresistenz waren in beiden Studien diverse Komorbiditäten ausgeschlossen. Um eine standardisierte Erfassung von Daten zu komorbiden Patienten als Bewertungsgrundlage zu haben, wurde für die Operationalisierung dieser Subgruppe vorausgesetzt, dass die Studien explizit einen Einschluss von Patienten beschrieben, die eine



bestimmte Komorbidität anhand eines geeigneten Diagnosekriteriums (ICD-10, DSM) aufwiesen. In den eingeschlossenen Studien zum Direktvergleich waren keine Kriterien vorhanden, die eine derartige Bewertung ermöglicht hätten.

#### **5.4.3.6 Alter**

Für eine Subgruppenanalyse nach Alter wurden Studien herangezogen, die sich ausschließlich mit einer bestimmten Altersgruppe beschäftigten und somit als Gesamtstudie in die Analyse eingehen konnten. Außerdem konnten Subgruppenanalysen einzelner Studien eingehen, die eine Stratifizierung nach Alter in ältere und jüngere Patienten (älter oder jünger als 65 oder 60 Jahre) vornahm. Bei dieser Altersgrenze von 60 bzw. 65 Jahren für ältere Patienten beinhaltete der Direktvergleich-Studienpool weder eine Gesamtpopulation jüngerer oder älterer Patienten noch waren relevante Subgruppenanalysen vorhanden.

#### **5.4.3.7 Dosis**

Zwar enthielten beide Studien im Studienpool jeweils eine Phase mit fixer Dosierung, aus bereits genannten Gründen wurden aber für diesen Bericht primär die Daten nach 12 Wochen Therapie und damit nach der sich anschließenden flexiblen Dosierung betrachtet. Hierbei überlappten die Dosisbereiche derart, dass eine separate Betrachtung der verschiedenen flexiblen Dosierungsschemata nicht sinnvoll war (eine Studie erlaubte eine geringfügig niedrigere Venlafaxindosierung im flexiblen Dosisbereich).

#### **5.4.3.8 Begleitende antidepressive Behandlungen**

Auch im Bereich begleitender antidepressiver Behandlungen waren in beiden Studien einige Entitäten ausgeschlossen (z. B. nicht stabile Psychotherapie). Es lagen keine speziellen Subgruppenanalysen zu begleitenden antidepressiven Behandlungen vor. Auch erfolgte kein expliziter Einschluss von Patienten, die eine bestimmte Zusatzbehandlung erhielten. Somit war die Bewertung von Subgruppen nach begleitender antidepressiver Behandlung nicht möglich.

#### **5.4.3.9 Spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik**

Zur Bewertung von Subgruppen mit relevanter Einzelsymptomatik wurde ein konkreter Einschluss von Patienten mit einem definierten Einzelsymptom vorausgesetzt (z. B. anhand bestimmter Skalenwerte zu Einzelsymptomen). Keine der beiden Studien zum Direktvergleich enthielt ein solches Einschlusskriterium, weshalb diese Bewertung nicht durchgeführt werden konnte.

#### **5.4.4 Sensitivitätsanalysen**

Für den Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Insbesondere erfolgte keine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich Studienqualität, da die beiden eingeschlossenen Studien als mängelfrei bewertet wurden.

### **5.4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse – Direktvergleich**

Eine zusammenfassende Übersicht über die verfügbaren Daten der für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Zielgrößen ist in Tabelle 114 dargestellt. Tabelle 115 liefert einen Gesamtüberblick zur Beleglage für alle Zielgrößen.

#### **Ergebnis der Recherche**

Mittels ausführlicher Recherche in bibliografischen Datenbanken, der Suche in Literaturverzeichnissen relevanter Übersichtsartikel und HTA-Berichten, einer Recherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Zulassungsdokumenten sowie Anfragen an die Hersteller wurden 2 relevante Studien identifiziert, zu denen hinreichend transparente Informationen vorlagen und die deshalb in die Nutzenbewertung eingingen.

#### **Design und Qualität der relevanten Studien**

Im vorliegenden Bericht wurden 2 randomisierte, doppelblinde Studien zum Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin in die Bewertung eingeschlossen. Beide Studien dienten zur Nutzenbewertung in der Akuttherapie.

In der Summe wurden beide Studien als mängelfrei bewertet.

#### **Ergebnisse zu Therapiezielen Direktvergleich**

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu Therapiezielen für den Direktvergleich zwischen Duloxetin und Venlafaxin dargestellt. Die Interpretation stetiger Zielgrößen (Ergebnisse von Skalen) beinhaltet neben der Bewertung der statistischen Signifikanz zusätzlich eine Beurteilung der Relevanz von Gruppenunterschieden (siehe 4.4).

#### **Remission**

Für die Zielgröße Remission zeigte sich in den Meta-Analysen ein sehr heterogenes Ergebnis (OR [95 %-KI] der Einzelstudien: 0,77 [0,50; 1,19]; 1,19 [0,81; 1,73]). Damit ergab sich für die Zielgröße Remission in der ambulanten Akuttherapie der Depression im Vergleich von Duloxetin und Venlafaxin kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen.

#### **Änderung der depressiven Symptomatik**

##### **Ansprechen (Response)**

Die Analyse der Zielgröße Ansprechen ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Duloxetin (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,75 [0,52; 1,08]). Somit wurde für die ambulante Akuttherapie der Depression im Vergleich von Duloxetin und Venlafaxin kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen erbracht.

## **Depressionsskalen-Gesamtscore**

Auch die Analyse des Depressionsskalen-Gesamtscores ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Duloxetin und Venlafaxin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,99 [-0,02; 2,00]). Zusammenfassend resultierte so auch hier kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen für die ambulante Akuttherapie der Depression.

## **Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen**

### **Angst**

Die Ergebnisse der HAMA erbrachten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,71 [-0,19; 1,62]). Damit wurde für den Einfluss auf eine Angstsymptomatik in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen erbracht.

### **Schlaf**

Im Vergleich von Duloxetin und Venlafaxin zeigte sich für den PSQI kein statistisch signifikanter Unterschied (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,58 [-0,09; 1,26]). Somit wurde für den Einfluss auf den Schlaf in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen gezeigt.

### **Mortalität**

Hinsichtlich des Parameters Mortalität ergab sich kein Beleg für einen größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin oder Venlafaxin für die ambulante Akuttherapie der Depression. Dieses Ergebnis ist unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten (keine primär auf Mortalität ausgerichteten Studien, keine Ereignisse) zu interpretieren, weshalb an dieser Stelle auch keine Zahlenangaben zu Einzelergebnissen gemacht werden. Der Einfluss von Duloxetin und Venlafaxin auf die Mortalität kann auf Basis der identifizierten Studien nicht abschließend geklärt werden.

### **Suizidalität**

Auch die Daten zur Zielgröße Suizidalität sind unter Berücksichtigung der limitierten Aussagekraft der Studien zu evaluieren, weshalb auch hier keine Zahlenangaben zu Einzelergebnissen gemacht werden. Es zeigte sich für die ambulante Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin oder Venlafaxin für diesen Parameter. Der Einfluss von Duloxetin und Venlafaxin auf die Suizidalität kann auf Basis der identifizierten Studien nicht abschließend geklärt werden.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Daten zum Einfluss auf gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand SF-36, EQ-5D und QLDS) wurden in beiden Studien erhoben und berichtet.

Für den SF-36 zeigte sich im Vergleich von Duloxetin und Venlafaxin für den Summenscore psychische Gesundheit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -1,69 [-3,61; 0,23]). Im Summenscore körperliche Gesundheit ergab sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Venlafaxin, dessen Relevanz jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -1,90 [-3,01; -0,80]). Zusammenfassend ergab sich für die Daten zum SF-36 in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin im Summenscore psychische Gesundheit. Der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin für den Summenscore körperliche Gesundheit blieb unklar und war somit nicht belegt.

Der Vergleich von Venlafaxin und Duloxetin im EQ-5D erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin, dessen Relevanz jedoch ebenfalls nicht sicher einzustufen war (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,06 [-0,09; -0,02]). Zusammenfassend blieb der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin für die ambulante Akuttherapie der Depression im EQ-5D unklar. Es gab daher keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

Die Analyse der QLDS erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin gegenüber Duloxetin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,60 [0,34; 2,85]). Auch hier konnte die Relevanz des beobachteten Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Somit blieb der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin für die ambulante Akuttherapie der Depression für die QLDS unklar. Ein Zusatznutzen war damit nicht belegt.

Zusammenfassend blieb der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität in der ambulanten Akuttherapie der Depression mehrheitlich unklar und es zeigte sich kein Beleg für einen Zusatznutzen.

## **Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit**

Die Daten zur SDS in der ambulanten Akuttherapie der Depression ergaben aus dem Vergleich beider Substanzen ein statistisch signifikantes Resultat zugunsten von Venlafaxin, dessen Relevanz jedoch nicht sicher einzustufen war (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,60 [0,46; 2,75]). Zusammenfassend blieb der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin hinsichtlich des Einflusses auf das soziale Funktionsniveau in der ambulanten Akuttherapie der Depression unklar und ein Zusatznutzen war damit nicht gegeben.

## **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

### **Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse**

Im Bereich unerwünschter Arzneimittelwirkungen wurden zunächst die 3 Zielgrößen Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse untersucht.

Eine der 3 hierzu durchgeführten Meta-Analysen erbrachte heterogene Ergebnisse (Gesamtraten unerwünschter Ereignisse; OR [95 %-KI] der Einzelstudien: 0,64 [0,35; 1,16]; 1,21 [0,65; 2,28]). Die Analyse zur Zielgröße schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,34 [0,03; 4,18]), während für den Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin vorlag (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,79 [1,16; 2,78]).

Zusammenfassend zeigte sich im Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden einer der beiden Substanzen in Bezug auf die Gesamtraten unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Für die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse ergab sich hingegen ein Beleg für einen geringeren Schaden von Venlafaxin gegenüber Duloxetin bzw. ein Beleg für einen größeren Schaden von Duloxetin gegenüber Venlafaxin.

### **Sexuelle Dysfunktion**

Die Daten zum CSFQ aus dem Vergleich beider Substanzen ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,76 [-0,86; 2,37]). Somit ergab sich hinsichtlich der Zielgröße sexuelle Dysfunktion kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Duloxetin oder Venlafaxin im Direktvergleich in der ambulanten Akuttherapie der Depression.

### **Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck**

Anhand der Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck ergab sich in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin oder Venlafaxin im Direktvergleich. Dieses Ergebnis ist unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten (keine primär auf Bluthochdruck ausgerichteten Studien und geringe Ereignisraten) zu interpretieren, weshalb an dieser Stelle auch keine Zahlenangaben zu Einzelergebnissen gemacht werden.

**Komplikationen von Begleiterkrankungen (z. B. vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit)**

In den eingeschlossenen Studien für Duloxetin waren keine adäquaten Informationen vorhanden, die eine Bewertung des Zielparameters Komplikationen von Begleiterkrankungen ermöglicht hätten.

Tabelle 114: Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Direktvergleich)

	Depression	Angst	Schmerz	Energie	Kognition	Schlaf	Somati- sierung	Lebens- qualität	Soziales Funktionsniveau	UEs	Sexuelle Dysfunktion
<i>HMBU</i>	●	●	-	-	-	●	-	●	●	●	●
<i>HMCQ</i>	●	●	-	-	-	●	-	●	●	●	●
<p>■: Die Angaben stammen hauptsächlich aus Studienberichten der Hersteller.            (●): Daten erhoben aber nicht berichtet            ●: Daten berichtet            UE: Unerwünschtes Ereignis</p>											



Tabelle 115: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen (Direktvergleich)

Therapieschema		Duloxetin vs. Venlafaxin
		Kurzzeit-Akutstudien
Zielgröße		
Remission		↔
Ansprechen		↔
Depressionsskalen-Gesamtscore		↔
Angst gesamt (HAMA)		↔
Schlaf gesamt (PSQI)		↔
Mortalität		(↔)
Suizidalität / Suizide / versuchte Suizide		(↔)
SF-36 Summenscore Psychische / körperliche Gesundheit		↔ / ↔
EQ-5D		↔
QLDS		↔
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gesamt		↔
Soziales Funktionsniveau gesamt (SDS)		↔
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Unerwünschte Ereignisse	↔
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	↔
	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	V+ / D-
	Sexuelle Dysfunktion	↔
	Bluthochdruck	(↔)

↔: kein Beleg für Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen  
(↔): kein Beleg für Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage  
D+ / D-: Beleg für eine Überlegenheit bzw. Unterlegenheit von Duloxetin  
(D+) / (D-): Hinweis auf eine Überlegenheit bzw. Unterlegenheit von Duloxetin  
V+ / V-: Beleg für eine Überlegenheit bzw. Unterlegenheit von Venlafaxin  
(V+) / (V-): Hinweis auf eine Überlegenheit bzw. Unterlegenheit von Venlafaxin  
EQ-5D: Euroqol, HAMA: Hamilton Anxiety Scale, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SDS: Sheehan Disability Scale, SF-36: Short-Form-36, vs.: versus

## **5.5 Zusammenfassung**

Die Zusammenfassungen der Ergebnisse erfolgen getrennt in den jeweiligen Abschnitten 5.2.5 für Duloxetin, 5.3.5 für Venlafaxin und 5.4.5 für den Direktvergleich beider Substanzen.

## 6 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Nutzenbewertung der selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin und Duloxetin bei der Behandlung von Patienten mit Depressionen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. Die Bewertung erfolgte für die Behandlung in der akuten Phase der Depression, für die Erhaltungstherapie (Rückfallprävention) und für die Rezidivprophylaxe im Vergleich zu einer Placebogabe, im Vergleich untereinander und zu anderen Antidepressiva.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert. Dabei werden auch Argumente aufgegriffen und gewürdigt, die im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht vorgebracht wurden. Abschließend werden in Abschnitt 6.5 die wesentlichen Themenkomplexe, die in der Anhörung zum Vorbericht adressiert wurden, aufgeführt. In diesem Abschnitt werden zudem Argumente zu Themenkomplexen gewürdigt, die nicht in der Diskussion selber adressiert wurden.

Die Nutzenbewertung erfolgte für beide Substanzen separat und im Direktvergleich untereinander. Somit wurde die Bewertung in 3 getrennten Kapiteln durchgeführt. Die Anzahl jeweils relevanter Studien verteilte sich hierbei wie folgt:

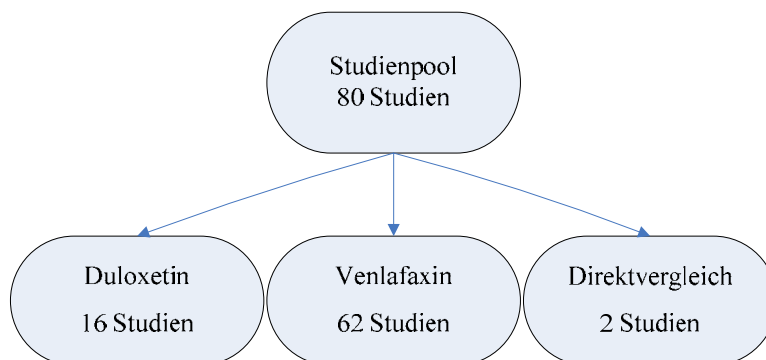


Abbildung 177: Studienpool der Nutzenbewertung, vereinfacht

### 6.1 Datenlage und Qualität

Insgesamt lagen für alle 3 Fragestellungen Studien vor, die ausreichende Informationen für die Bewertung lieferten.

## **Patientenpopulationen in den Studien**

Es wurden nur Studien mit Erwachsenen in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da beide zu untersuchende Substanzen nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zugelassen sind.

Für Duloxetin wurden etwa 5000 Patienten im Rahmen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien in die Behandlungsgruppen randomisiert. Fünfzehn Studien untersuchten die Effekte der Antidepressiva in der Akutphase der Depression, eine Studie betrachtete die Rückfallprävention.

In die Studien, die in die Bewertung von Venlafaxin eingingen, wurden etwa 16 000 Patienten eingeschlossen. Die überwiegende Zahl der Studien prüfte die Akuttherapie der Depression, daneben lag 1 Studie zur Rückfallprävention und 2 Studien lagen zur Rezidivprophylaxe vor.

Für den Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin standen Daten von etwa 800 Patienten zur Verfügung. Beide Studien führten den Vergleich von Duloxetin und Venlafaxin in der Akutphase der Depression durch.

## **Schweregrad der Depression**

Anhand der Durchschnittsscores des HAMD-17 bei Studienbeginn lag der Schweregrad der Depression bei den Patienten in den Akutstudien zu Duloxetin im Bereich einer mittelschweren Depression. Bei Venlafaxin waren die Studienteilnehmer in 10 der 30 Akuttherapiestudien ebenfalls mittelschwer an einer Depression erkrankt. Die Patienten der restlichen 20 Studien wiesen höhere mittlere Depressionsscores auf und hatten damit im Durchschnitt einen höheren Schweregrad der Depression. Bei der Betrachtung der MADRS-Scores zu Studienbeginn hatten die Studienteilnehmer von 38 der 50 Studien mit verfügbaren Daten im Durchschnitt eine schwere Depression. Alle weiteren Studienpopulationen zeigten eine mittelschwere Ausprägung zu Studienbeginn. Insgesamt wurden somit eher schwer erkrankte Patienten in die Studien zur Akuttherapie mit Venlafaxin eingeschlossen. Für den Direktvergleich lagen die HAMD-17-Durchschnittsscores pro Studienarm zu Studienbeginn im Bereich einer mittelschweren Depression.

## **Dosierungen in den Studien**

Bezüglich der Vergleichbarkeit der angewandten Dosierungen wurden die in den jeweiligen Studien verabreichten Dosierungen relativ zur maximal in Deutschland zugelassenen Tagesdosis bewertet. In 6 Duloxetin-Studien waren hierbei die Dosierungen der Duloxetin- und der Vergleichsgruppe nicht gut vergleichbar: Die relative Dosis war 2 x für Fluoxetin und 2 x für Paroxetin niedriger, die Dosierung war in diesen Studien damit zugunsten von Duloxetin. Zweimal wurde Escitalopram relativ höher dosiert, in diesen Studien war die Dosierung zuungunsten von Duloxetin. Bei Venlafaxin waren insgesamt 18 Studien betroffen:

17 mal war die relative Dosis von Venlafaxin geringer, einmal wurde die Vergleichssubstanz Fluoxetin relativ niedriger dosiert. Wie bereits unter 5.3.1.1 beschrieben wurden als Maximaldosis für Venlafaxin 375 mg angenommen, da dies laut aktueller Fachinformation für beide Formulierungen dem deutschen Zulassungsstatus entspricht. Das Dosierungsverhalten im klinischen Alltag weicht unter Umständen hiervon ab. Höhere Dosierungen als 225 mg werden ambulant kaum verwendet. Auch ist der Zulassungsstatus bezogen auf die Dosis in anderen Ländern ein anderer. Die beispielsweise von der FDA empfohlene maximale Dosierung von retardiertem Venlafaxin liegt bei 225 mg. Daher sind die dargestellten Ergebnisse zur Vergleichbarkeit von Venlafaxin-Dosierungen mit dieser Einschränkung zu interpretieren, sind jedoch im aktuellen Zulassungsstatus der Substanz begründet.

Beide Studien zum Direktvergleich waren ebenfalls bezüglich der Dosierungen der Antidepressiva nicht gut vergleichbar, da Venlafaxin, bezogen auf die zugelassene Höchstdosis, in der abschließenden Studienphase relativ niedriger dosiert wurde als Duloxetin.

Die Frage der Vergleichbarkeit von Dosierungen in einzelnen Studien wurde in den entsprechenden Ergebniskapiteln diskutiert, insbesondere dort, wo sich ein potenzieller Einfluss auf die Effekte ergab. In diesem Fall sind die relevanten Ergebnisse in die folgende Diskussion eingeflossen.

In einigen Stellungnahmen zum Vorbericht ergaben sich Kommentare zum Thema der Dosierungen in Studien, auf die hier kurz eingegangen werden soll.

In einer Stellungnahme wurde argumentiert, dass eine Tagesdosis von 150 mg Imipramin nicht als ambulante Höchstdosis zu verstehen sei und damit der Ausschluss bestimmter Studienarme (siehe Abschnitt 5.1.7) nicht richtig sei. Nach erneuter Sichtung der Fachinformationen werden 150 mg Imipramin jedoch weiterhin als ambulante Höchstdosis dieser Substanz verstanden. Dies besagt der Wortlaut der Fachinformation zu Tofranil®: „Die mittlere Tagesdosis für erwachsene Patienten liegt im ambulanten Bereich für alle Anwendungsgebiete bei 50 mg bis 150 mg Imipraminhydrochlorid. Unter stationären Bedingungen kann die Tagesdosis auf bis zu 300 mg Imipraminhydrochlorid, (...), gesteigert werden“ [124]. Eine dem Inhalt entsprechend gleichlautende Formulierung findet sich auch in der Fachinformation zu Pryleugan® [125]. Es ergaben sich keine Änderungen für den Bericht.

In einer anderen Stellungnahme wurde bemängelt, dass viele der eingeschlossenen Studien den Dosisbereich von Venlafaxin nicht vollständig ausschöpften und dies bei der Bewertung nicht ausreichend berücksichtigt worden sei. Hierzu ist anzumerken, dass jede Studie hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Dosierung zwischen den Komparatoren, wie oben beschrieben, überprüft wurde. In der Tat war in 17 der 60 Studien für Venlafaxin eine im Vergleich geringere Dosis gegeben. Diese weniger gut vergleichbaren Dosierungen wurden

jedoch – insbesondere dort, wo sich ein potenzieller Einfluss auf die Effekte ergab – im Bericht adressiert.

Eine Stellungnahme ging konkret auf die Ermittlung unfairer bzw. weniger vergleichbarer Komparator-dosierungen ein. So wurde hinsichtlich des Vergleichs von Duloxetin und Escitalopram argumentiert, dass die Studie Nierenberg 2007 [68] die Höchstdosis für Duloxetin mit der niedrigsten Tagesdosis für Escitalopram vergleiche und die Studie damit aus der Meta-Analyse auszuschließen sei. Es wurde weiter ausgeführt, dass die Studien Khan 2007 [66] und Wade 2007 [67] hingegen adäquate Dosierungen der beiden Substanzen verwendeten und auf dieser Grundlage ein Vergleich möglich sei.

Die aktuellen Fachinformationen für Duloxetin und Escitalopram benennen 120 mg Duloxetin und 20 mg Escitalopram als Höchstdosis [126,127]. Auch wenn für Duloxetin beschrieben wird, dass „Es (...) keinen klinischen Beleg dafür [gibt], dass Patienten, die nicht auf die empfohlene Anfangsdosis [60 mg] ansprechen, von Dosiserhöhungen profitieren können“, ist die Dosis von 120 mg explizit zugelassen und somit in Deutschland im klinischen Alltag verordnungsfähig. Anhand dieser Höchstdosierungen ist die Studie Nierenberg 2007 mit 60 mg Duloxetin (50 % der Höchstdosis) und 10 mg Escitalopram (50 % der Höchstdosis) vergleichbar dosiert und im Bericht ohne Einschränkungen zu berücksichtigen. Gleiches gilt nicht für die Studien Khan 2007 und Wade 2007, in denen Duloxetin 60 mg (50 % der Höchstdosis) jeweils gegenüber Escitalopram mit bis zu 20 mg (100 % der Höchstdosis) unterdosiert ist. Beide Studien wurden dennoch im Bericht berücksichtigt, wo nötig, wurde aber auf die unterschiedlichen Dosierungen hingewiesen. Dieses Vorgehen wird, basierend auf geltendem deutschem Zulassungsstatus, weiterhin als adäquat erachtet, sodass sich keine Änderungen des Berichts ergaben.

### **Studien- und Publikationsqualität**

Innerhalb der Bewertung von Duloxetin war die Studien- bzw. Publikationsqualität der Mehrzahl der Studien gut. Einige Akutstudien hatten leichte Mängel, zumeist aufgrund unzureichender Beschreibung der Randomisierung und der Verdeckung der Zuweisung zu den Behandlungsgruppen sowie der Verblindungsmethodik. Für eine Studie [75] wurde die Studien- und Publikationsqualität als „grob mangelhaft“ eingestuft, da die Publikation im Vergleich zum Studienbericht relevante Differenzen zugunsten von Duloxetin für die Ergebnisse zum primären Endpunkt aufwies. Für Venlafaxin war die Studien- bzw. Publikationsqualität in der Mehrzahl der Studien eher mäßig: 17 von 60 Akutstudien hatten grobe Mängel. Lediglich 3 Akutstudien wurden mit der Einschätzung „keine Mängel“ bewertet. Die wichtigsten Gründe für die groben Mängel waren unklare Randomisierungsprozeduren und fehlende Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuweisung, fehlende Angaben zur Zahl der randomisierten Patienten und unklare ITT-Analysen bei fehlenden Informationen zum Umgang mit Studienabbrechern. Die 3 Langzeitstudien wurden

als mit leichten Mängeln behaftet bewertet. Beide Studien zum Direktvergleich wurden als mängelfrei bewertet.

Zusammenfassend erschwerten die teilweise mangelnde Berichtsqualität der Studien und die nicht vollständig transparente Darstellung der Ergebnisse die Interpretation der Daten, insbesondere in Bezug auf Venlafaxin. Einige Daten zu prospektiv festgelegten Ergebnisparametern wurden nicht oder unzureichend berichtet, sodass eine vollständige Beurteilung einiger Studien nicht möglich war. Vielfach war die Darstellung des Umgangs mit Studienabbruchern unzureichend, obgleich in einigen Studien hohe (auch differenzielle) Studienabbruchraten vorhanden waren, sodass der Einfluss früher Studienabbrüche auf die Ergebnisse oft nicht abgeschätzt werden konnte. Die differenziellen Abbruchraten und unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile können darauf hinweisen, dass möglicherweise die Verblindung bei einer bedeutenden Zahl von Studienteilnehmern nicht aufrechterhalten werden konnte. Die genannten Mängel führten teilweise zu einer Abwertung der Qualitätsbewertung der betroffenen Studien.

Um den potenziellen Einfluss der unterschiedlichen methodischen Qualität der Studien auf das Ergebnis der Nutzenbewertung zu untersuchen, wurden bei Vorliegen von Belegen oder Hinweisen auf eine Über- bzw. Unterlegenheit einer Substanz, welche unter Beteiligung von Studien mit groben Mängeln zustandekam, Sensitivitätsanalysen (Meta-Analysen ohne die Studien mit groben Mängeln) durchgeführt. In allen Fällen zeigten die Meta-Analysen ohne die mangelhaften Studien das gleiche Ergebnis wie der Gesamt-Studienpool. In diesen Fällen gab es damit keine Hinweise auf eine Verzerrung der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung durch Studien schlechter Qualität.

Eine weitere Sensitivitätsanalyse bezüglich der Studienqualität wurde innerhalb des Vergleichs von Venlafaxin und Placebo für die Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse durchgeführt. In diesem Fall war die Meta-Analyse des gesamten Studienpools so heterogen, dass kein gemeinsamer Schätzer abgebildet wurde. In einer Analyse ohne die Studien mit groben Mängeln war die Heterogenität soweit vermindert, dass ein Gesamtschätzer berechnet werden konnte. Ein Teil der Heterogenität war also durch die unterschiedliche Studienqualität begründet.

Der Studienpool der Studien ohne grobe Mängel umfasste 18 Studien. Dem standen 5 Studien mit groben Mängeln gegenüber. Da ein Teil der Heterogenität durch die Studienqualität bedingt war, wurde die Meta-Analyse der Studien ohne grobe Mängel für die Bewertung der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse herangezogen. Diese Analyse belegte einen Schaden von Venlafaxin im Vergleich zu Placebo.

## 6.2 Verfügbarkeit relevanter Studien bzw. Daten

Bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln ist es das Ziel des IQWiG, die Bewertung auf einer möglichst vollständigen Datenbasis vorzunehmen und so zu einer validen Bewertung zu kommen.

Es ist bekannt, dass neben öffentlich zugänglichen Informationen zu Studien häufig zusätzlich nicht öffentlich verfügbare Studien existieren. Insbesondere für die medikamentöse antidepressive Therapie erscheint – bei insgesamt hoher Placebo-Response-Rate und vor allem bei leichter Depression teilweise nur geringer Überlegenheit im Vergleich zu Placebo [55,128] – eine breite Datenbasis zur Erreichung einer hohen Ergebnissicherheit essenziell. Neuere Untersuchungen zu Antidepressiva zeigten zum Teil deutliche Unterschiede in Effektgrößen beim Vergleich von Datensätzen der Zulassungsbehörden, die eine Reihe von unpublizierten Studien enthielten, und publizierter Literatur mit höheren Effektgrößen für die publizierten Daten [129].

Um dieses Verzerrungspotenzial zu minimieren und zu einer möglichst validen Aussage zu den Effekten der hier betrachteten Interventionen zu kommen, bemüht sich das IQWiG, mit den Herstellern der von der Bewertung betroffenen Wirkstoffe zu einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung bislang unveröffentlichter Studieninformationen zu kommen (siehe Abschnitt 5.1.4).

Für die vorliegende Bewertung wurde diese Vereinbarung von den Unternehmen Lilly (Duloxetin) und Wyeth (Venlafaxin) mit dem IQWiG abgeschlossen. Auf Basis der Vereinbarung stellten die Unternehmen vom IQWiG angefragte Informationen zu Studien mit ihren Präparaten zur Verfügung, sodass bislang unveröffentlichte Studieninformationen in die Bewertung einfließen konnten. Bezogen auf die Vollständigkeit der Übermittlung führten die Anfragen zu Studien mit Venlafaxin (Wyeth) zu einer Übermittlung von Unterlagen zur Mehrzahl der Studien. Zu einigen Studien wurden jedoch keine Daten zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus waren die Informationen zu den einzelnen Studien selbst teilweise unvollständig. Die Vollständigkeit der Informationsübermittlung durch Wyeth wurde auch durch eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse infrage gestellt [63]. In dieser Meta-Analyse wurden Wirksamkeitsdaten aus mindestens einer Studie verwendet, die dem IQWiG nicht genannt wurde (Studie 606). Darüber hinaus wurden Daten zum HAMD aus 2 Studien verwendet, die das IQWiG auch auf Nachfragen nicht erhalten hat (Studie 414) oder zu der dem IQWiG ausschließlich Daten zu unerwünschten Ereignissen übermittelt wurden (Studie 347). Es bleibt damit unklar, inwieweit der im vorliegenden Bericht verwendete Studien- und Datenpool zu Venlafaxin vollständig ist. Angesichts der Größe des vorliegenden Datenpools und der hierzu konsistenten Resultate der umfassenden Literaturrecherche sowie des Abgleichs mit Literaturverzeichnissen systematischer Übersichten und Studienregistern gibt es jedoch keine Hinweise, dass dem IQWiG relevante Mengen an Daten fehlen. Die



Würdigung einer hinsichtlich dieser fehlenden Daten eingegangenen Stellungnahme ist Abschnitt 6.5.4.2 zum Thema Studienselektion zu entnehmen.

Im Verlauf des Projekts wurden auch die Hersteller von Komparatorsubstanzen, deren Studien über Registerberichte identifiziert wurden, kontaktiert. Es handelte sich hierbei um GlaxoSmithKline (Venlafaxin vs. Bupropion) bzw. Pfizer (Venlafaxin vs. Sertralin). Auf Basis einer bereits bestehenden Vereinbarung stellte GlaxoSmithKline vom IQWiG angefragte Informationen zu Studien mit ihren Präparaten zur Verfügung. Das Unternehmen Pfizer beantwortete die Anfrage zum Abschluss einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen nicht. In der Folge wurden keine Informationen zu einer speziell angefragten Studie und zu möglicherweise weiteren bei Pfizer vorliegenden Studien übermittelt.

Zusammenfassend kann für die vorliegende Nutzenbewertung von einer breiten Evidenzbasis anhand veröffentlichter und unveröffentlichter Daten ausgegangen werden. Diese Schlussfolgerung ist trotz der o. g. unvollständigen bzw. nicht erfolgten Übermittlung von Studieninformationen zulässig, da es keine Hinweise gibt, dass dem IQWiG relevante Mengen an Daten fehlen. Auch die unter 6.1 benannten Erschwernisse aufgrund fehlender Daten oder methodischer Unklarheiten erscheinen vor dem Hintergrund der breiten Datenbasis vernachlässigbar.

### **6.3 Besonderheiten der Nutzenbewertung bei Antidepressiva**

Bei der Beurteilung des Nutzens antidepressiver Therapien muss die Spontanremissionsrate bei der Depression berücksichtigt werden. Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass eine unbehandelte depressive Episode typischerweise im Durchschnitt 6 Monate dauert [130]. Eine prospektive Studie zeigte eine Dauer der Depression bei unipolarer rezidivierender depressiver Störung von ca. 20 Wochen [131]. Es gibt derzeit keine guten Prädiktoren dafür, welche Patienten ein hohes Risiko für eine Chronifizierung der Depression und ein hohes Rückfallrisiko haben.

Es besteht weitgehend Einigkeit, dass ein sehr frühes Ansprechen auf eine medikamentöse antidepressive Behandlung innerhalb von weniger als 2 Wochen häufig einen Placebo-Effekt darstellt [132]. Bei länger dauernder Behandlung wurden in vielen Antidepressiva-Studien die Gruppenunterschiede zwischen Placebo und aktiver Substanz deutlicher. In den letzten Jahren konnte bei Antidepressiva-Studien in der Akutphase eine Zunahme des durchschnittlichen Ansprechens auf eine Placebobehandlung beobachtet werden. Eine Auswertung von placebokontrollierten Studien zeigte eine Korrelation des Ausmaßes der Placebo-Response mit dem Jahr der Publikation ( $r = +0,43$ ) [52]. Gleichzeitig wurde eine geringere Verbindung zwischen dem Ausmaß des Ansprechens auf Antidepressiva und dem Jahr der Publikation beschrieben ( $r = +0,26$ ). Dieser Trend wurde auf die Tendenz zurückgeführt, in neueren Studien mehr Teilnehmer mit leichten oder mittelschweren Formen einer Depression mit möglicherweise stärkerer Neigung zur Spontanremission oder zur Placebo-Response

einzuschließen. Insgesamt scheint die Placebo-Response bei leichten Depressionen größer zu sein, und die Unterschiede zwischen Placebo und aktiver Substanz sind mit zunehmender Schwere der Depression ausgeprägter [133,134]. Vor dem Hintergrund der hohen Placebo-Response-Rate scheinen auch große Antidepressiva-Studien mit 100 Teilnehmern pro Studienarm eine zu geringe Power zu haben, um einen Unterschied zwischen Placebo und aktiver Substanz solide nachzuweisen. Der Nachweis eines Unterschiedes zwischen 2 Antidepressiva erscheint noch schwieriger und erfordert größere Stichproben [135].

Zusätzlich zum Placeboeffekt, der unter anderem die Erwartungen und Hoffnungen der Patienten bezüglich der Therapie widerspiegelt, kann auch die Erwartung der Behandler und Erfasser der Ergebnisparameter einen Einfluss auf die Wirksamkeitsbeurteilung haben. Aus diesem Grund ist die doppelte Verblindung der Studien von besonderer Bedeutung. Auch Studien mit aktiven Placebos, die das Nebenwirkungsprofil von Antidepressiva nachahmen, weisen auf die große Bedeutung der Aufrechterhaltung der Verblindung für die Wirksamkeitsbeurteilung hin [136].

Den hohen Placebo-Ansprechraten wird in vielen Studien mit einem sogenannten Placebo-Run-in-Design begegnet [137]. In diesem Design werden nach einer Run-in-Phase diejenigen Studienteilnehmer ausgeschlossen, die sich während einer einfach verblindeten Placebogabe über ein bis 2 Wochen um einen bestimmten Prozentsatz (meist 20 % oder 25 %) bezüglich eines Zielkriteriums verbessern. Dieses anfängliche medikamentenfreie Intervall soll ebenfalls der Vermeidung einer Auswirkung vorheriger psychotroper Medikation in die Studienphase hinein dienen [138]. Weiterhin soll die Symptomstabilität derjenigen Studienteilnehmer gewährleistet werden, die die Screeningkriterien erfüllen. Die Auswirkungen dieser Strategie sind allerdings unklar. So konnte in einer Analyse gezeigt werden, dass mittels dieser Strategie Placebo-Responder nicht konsistent aus der Stichprobe ermittelt werden können [137]. Ein weiteres Problem dieser Methode ist die unzureichende Übereinstimmung mit dem eigentlichen Versorgungsalltag.

Die Nutzenbewertung von Antidepressiva basiert zumeist auf der Auswertung von Depressionsskalen. Auch hier ergeben sich Probleme, z. B. hinsichtlich der Bedeutung von Punktveränderungen des HAMD. Einerseits kann alleine die Verbesserung des Schlafs oder des Appetits ohne Beeinflussung anderer Symptome der Depression zu einer Verbesserung von einigen Punkten auf der HAMD-Skala führen. Andererseits können beispielsweise wenige HAMD-Punkte für einzelne Patienten durchaus relevant sein. Ein geringer mittlerer Gruppenunterschied zwischen Antidepressivum und Vergleichsbehandlung kann daher sowohl dadurch zustande kommen, dass ein Großteil der Patienten einen solchen geringen Effekt verspürt, oder aber dass bei einem kleinen Teil der Patienten ein sehr großer Effekt erreicht wurde.

Ein weiteres Problem in der Antidepressiva-Forschung ist die hohe Rate an Studienabbrüchen (Drop-out). Von fehlenden Daten wegen eines vorzeitigen Abbruchs einer Antidepressiva-

Studie kann zum Teil bei mehr als 30 % der Studienteilnehmer in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) ausgegangen werden [139-141]. Die Abbruchgründe und Abbruchraten können in den Placebo- und Antidepressivagruppen unterschiedlich sein, was in den Auswertungsstrategien berücksichtigt werden muss. Ein Standard der Auswertung ist derzeit die Intention-to-Treat-Analyse auf der Basis der LOCF (Last-Observation-Carried-Forward)-Methode, bei der die letzte Beobachtung (etwa ein Wert auf einer Depressionsskala) bis zum Studienende weitergetragen wird und damit fehlende Werte ersetzt werden. Ob die Effekte von Antidepressiva im Vergleich zu Placebo durch diese Auswertungsstrategie eher über- oder unterschätzt werden, kann nicht schlüssig beurteilt werden. Die LOCF-Methode hat allerdings Schwächen, da Studienabbrüche in verschiedenen Behandlungsgruppen und damit fehlende Daten nicht zufallsbedingt auftreten [142]. Eine weitere Auswertungsstrategie ist die sogenannte MMRM-Auswertung (likelihood-based mixed effects model repeated measures). Die MMRM-Auswertung soll eine Verzerrung aufgrund fehlender Daten bei frühzeitigem Abbruch der Studie stärker vermindern als die LOCF-Auswertung, wenn der Studienabbruch in den jeweiligen Behandlungsgruppen nicht zufällig erfolgt [59]. In einer Studie [60] wird darauf verwiesen, dass Experten in einem Konsensusprozess gemischte Modelle (z. B. MMRM) als Auswertungsstrategie empfehlen [61], da die Fortschreibung des letzten beobachteten Skalen-Wertes bei frühem Ausscheiden einiger Teilnehmer aus den Studien im Rahmen der LOCF-Auswertung zu einer Verfälschung führe, wenn die Abbruchraten zwischen den Studienarmen unterschiedlich seien. Die LOCF-Analyse wird allerdings von den Zulassungsbehörden wie der FDA (Food and Drug Administration) schon seit über 30 Jahren als Standard betrachtet [61].

Bezogen auf die Langzeittherapie ergibt sich ein besonderes Problem bei „withdrawal designs“. Hierbei wird zur Darstellung der rezidivprophylaktischen Wirksamkeit von Antidepressiva nach einer antidepressiven Behandlung entweder das Antidepressivum fortgeführt oder abgesetzt. Das Problem ist, dass zwischen dem Wiederauftreten der Symptome und einer Neuerkrankung häufig nicht unterschieden werden kann [53]. Ebenfalls können Absetz- oder Entzugsphänomene als Wiederauftreten von Symptomen missgedeutet werden [143].

Die genannten Besonderheiten der Nutzenbewertung bei Antidepressiva wurden in der vorliegenden Arbeit auf unterschiedliche Weise entweder im Vorfeld oder bei der Beurteilung der Resultate berücksichtigt. Für einige Punkte wurden Einschlusskriterien formuliert (Studiendauer, Verblindung). Eine ausreichende Power zum Nachweis eines Therapieeffekts sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber aktiven Komparatoren wurde durch Meta-Analysen, soweit durchführbar, erreicht. Bezüglich des Umgangs mit Studienabbrechern und Ersetzungsverfahren wurde konsistent auf die primär definierte Auswertungsstrategie der Studien zurückgegriffen. Somit wurden sowohl LOCF- als auch MMRM-Daten verwendet. Keine der beiden Methoden wurde prioritär betrachtet. Das Problem der als Wiederauftreten von Symptomen missgedeuteten Absetz- oder Entzugsphänomene in Langzeitstudien wird weiter unten diskutiert.

### **6.3.1 Bewertung der Relevanz von intraindividuellen Unterschieden, Änderungen innerhalb einer Gruppe und Gruppenunterschieden**

Eine Besonderheit der Nutzenbewertung betrifft die abschließende Bewertung stetiger Zielparameter, wie sie für diese Nutzenbewertung sowohl für den Nachweis einer antidepressiven Wirkung als auch für den Nachweis einer Wirkung auf Einzelsymptome oder gesundheitsbezogene Lebensqualität etc. vorlagen. Es handelte sich hierbei um Ergebnisse verschiedener Skalen, welche einer validen Abbildung spezifischer Symptombereiche dienten.

Die Scores dieser Skalen stellen ein Maß für die eigentlich interessierende Zielgröße (Depressivität, Symptom) dar. Jedoch ergibt sich nach der Feststellung eines statistisch signifikanten Gruppenunterschieds die Frage, ob der beobachtete Effekt auf der Skala so groß ist, dass er mit einer für den Patienten spürbaren Verbesserung hinsichtlich der interessierenden Zielgröße einhergeht (Relevanz).

Bei der Frage nach relevanten Unterschieden ist zu unterscheiden, ob es um die Ebene des einzelnen Patienten im Sinne einer (Vorher-Nachher-)Veränderung (intraindividueller Unterschied) oder um die Ebene des Patientenkollektivs im Sinne eines mittleren Unterschieds zwischen 2 Gruppen geht.

Bezogen auf die individuelle Ebene sind in der Definition einiger Zielgrößen bereits Annahmen über die Relevanz für den einzelnen Patienten enthalten (z. B. wenn eine 50%ige Verringerung der Symptomatik als Response betrachtet wird, siehe Abschnitt unten zu dichotomen Zielparametern).

Für die Skalen, die in der vorliegenden Nutzenbewertung verwendet wurden, sind durchgängig keine empirisch gesicherten Minimal Important Differences für intraindividuelle Änderungen verfügbar. Entsprechend lagen in den Daten auch keine Responderanalysen auf Basis solcher intraindividueller MIDs vor.

In Bezug auf die Gruppenebene gibt es jedoch insgesamt in der internationalen Literatur keine schlüssige Evidenz und keinen Konsens darüber, welcher Gruppenunterschied auf der Hamilton-Skala als relevant anzusehen ist [144]. Einen Vorschlag zu relevanten Unterschieden veröffentlichte 1994 Montgomery [145], eine detaillierte wissenschaftliche Auseinandersetzung hierzu blieb aber weitgehend aus. Andere Organisationen gehen mit diesem Problem in unterschiedlicher Weise um. So legte das britische NICE entsprechende Grenzen sowohl für die mittlere Symptomreduktion als auch für die relativen Risiken (ohne diese genauer zu begründen) fest, wobei unklar bleibt, ob diese Grenzen a priori bestimmt wurden [55]. In derzeitigen Review-Vorhaben der Cochrane Collaboration sind keine Relevanzunterschiede vorab definiert [146] [147], ebenso wurden sie offensichtlich im AHRQ-Bericht nicht explizit festgelegt [148].

In Anbetracht der dargestellten Diskussion erscheint die bisherige wissenschaftliche Aufarbeitung der Frage nach Relevanzgrenzen, insbesondere für stetige Zielgrößen im Gruppenunterschied, limitiert. Dennoch musste für diese Nutzenbewertung eine einheitliche und konsistente Vorgehensweise etabliert werden, da sehr viele Zielgrößen ausschließlich anhand solcher stetiger Parameter operationalisierbar waren.

Die Frage der Relevanz musste im Fall eines statistisch signifikanten Resultats dieser Zielgrößen einheitlich beantwortet und bewertet werden. Hierzu sollten aus der Literatur bekannte „Minimal Important Differences“ (MID) für den Gruppenunterschied berücksichtigt werden. Da für keine der eingesetzten Skalen eine verwendbare MID für den Gruppenunterschied vorlag, wurde eine Berechnung von Cohen's d durchgeführt.

Für Cohen's d wurde eine Relevanzgrenze von 0,2 angenommen, da nach einer Interpretation von Cohen's d eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen als kleiner Effekt angesehen wird [62]. Bei der Interpretation der Effektstärken wurde das Konfidenzintervall von Cohen's d zu dieser Relevanzgrenze in Relation gesetzt. Lag das Konfidenzintervall vollständig oberhalb der Relevanzgrenze wurde von einer relevanten Effektgröße ausgegangen und ein Nutzenbeleg oder -hinweis attestiert. Lag das Konfidenzintervall teilweise oder komplett unterhalb dieser Grenze, so konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit ausreichender Sicherheit eingeschätzt werden. Es blieb somit unklar, ob die Effektstärke eine so relevante Größenordnung erreichte, dass von einem Nutzen gesprochen werden konnte. Der Nutzen blieb in diesen Fällen unklar und es gab keinen Beleg für einen Nutzen.

Bezüglich der abschließenden Bewertung von Zielparametern, die einen patientenrelevanten Endpunkt direkt abbildeten (z. B. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) oder die bereits mit einer Relevanzdefinition verknüpft waren (z. B. Response), wurde bei Vorliegen einer statistischen Signifikanz von einem Nutzenbeleg oder -hinweis ausgegangen. Dies galt sowohl für Nutzen- als auch für Schadensaspekte (Beleg für einen Schaden oder größeren / geringeren Schaden anhand statistischer Signifikanz).

Zusammenfassend wurde somit ein konsistentes Vorgehen für alle Zielparameter erreicht, anhand dessen die Schlussfolgerungen zur Beleglage getroffen wurden. Wie beschrieben erschien die Überprüfung der Relevanz bei statistischer Signifikanz stetiger Zielparameter unabdingbar, die Angaben der Literatur erbrachten hierbei zwar keinen gefestigten Konsens, wurden aber im für die vorliegende Bewertung gewählten Vorgehen integriert und somit berücksichtigt. Insgesamt kann das Vorgehen auch als nicht zu restriktiv angesehen werden, da bereits ein kleiner Effekt im Cohen's d als Relevanzgrenze angenommen wurde. Es ist somit nicht davon auszugehen, dass ein wirklich überzeugend relevantes Resultat nicht als solches erkannt wurde.

Das Thema der Bewertung der Relevanz von stetigen Skalenwerten wurde auch in den Stellungnahmen zum Vorbericht A05-20A adressiert. Es wurde argumentiert, dass es sich bei

Cohen's d um ein artifizielles Maß handele, welches dem Anspruch, die „Spürbarkeit eines Effekts“ für den Patienten zu untersuchen, nicht gerecht werde. Des Weiteren wurde angeführt, dass die ausschließliche Betrachtung der Grenze von 0,2 Standardabweichungen zu irreführenden Resultaten führen könne, da die Bewertung anhand von Gruppenunterschieden keine Aussage über den Nutzen des einzelnen Patienten mache, dieser könne aber auch bei einem nicht relevanten Gruppenunterschied im Einzelfall gegeben sein. In den Stellungnahmen wurde auch erwähnt, dass in der wissenschaftlichen Literatur weiterhin keine Einigkeit über die beste Methodik zur Bewertung der klinischen Relevanz bestehe. Als Alternative zum Cohen's d wurde in den Stellungnahmen die Berechnung einer NNT (Number Needed to Treat) genannt.

Es ist richtig, dass es sich bei Cohen's d, einem statistischen Maß, lediglich um eine Näherung an das Konzept der Relevanz handeln kann. Es stellt sich allerdings die Frage nach adäquaten Alternativen. Cohen's d, als Maß der Effektstärke zur Beschreibung von Gruppenunterschieden, ist ein international häufig verwendeter Parameter zur Interpretation von Studienergebnissen (Unterschiede zwischen Behandlungsgruppen).

Auch für die Interpretation individueller Änderungen von Skalenwerten im Verlauf der Behandlung werden Standardabweichungen als Maßeinheit herangezogen. Ein Wert von 0,5 Standardabweichungen wird beispielsweise als sinnvolles Kriterium zur Untersuchung relevanter individueller Unterschiede von patientenbasierten Endpunkten wie Skalen zur Untersuchung von Schmerz etc. angegeben [149]. In einer systematischen Übersicht konnte gezeigt werden, dass für verschiedene Indikationen und Skalen im Mittel eine individuelle Veränderung von 0,5 Standardabweichungen als relevant angesehen wird [150].

Im Vergleich zur Einschätzung der Größe individueller Änderungen ist für Gruppenunterschiede, wie sie im vorliegenden Bericht untersucht wurden, von einer geringeren Relevanzgrenze, und damit von einem Wert unter 0,5 Standardabweichungen, auszugehen. Der vorliegende Bericht verwendete eine Grenze für die Relevanz des Cohen's d von mindestens 0,2 Standardabweichungen, was deutlich geringer ist als die oben erwähnten 0,5 Standardabweichungen für individuelle Veränderungen. Insgesamt handelt es sich bei der Interpretation anhand von Cohen's d um eine anerkannte, verteilungsbasierte Methode zur Einschätzung der Effektstärke und der Relevanz, mit der vielfältige Erfahrungen vorliegen. Die dem vorliegenden Bericht zugrunde liegende Datenbasis enthält keine Responderauswertungen (mit Ausnahme der Depressionsskalen, wo diese auch berücksichtigt wurden) oder adäquate MIDs für die verwendeten Skalen, die andere Herangehensweisen an die Frage der Relevanz ermöglichen würden.

Das Fehlen adäquater MIDs kann hierbei als zentraler Punkt gesehen werden. Als adäquate MID kann in diesem Zusammenhang auch die in einer Stellungnahme benannte 2-Punkte-Differenz für die HAMD nicht gelten, da hierzu in der Literatur auch andere Grenzen angegeben werden und, wie bereits oben ausgeführt, kein Konsens hinsichtlich der Grenze

besteht. Im Rahmen der mündlichen Erörterung der Stellungnahmen zum Vorbericht wurde die Frage nach adäquaten MIDs für die im Bericht verwendeten Skalen diskutiert. Die Stellungnehmenden nannten keine empirisch gesicherten MIDs, die für die Interpretation der vorliegenden Daten verwendet werden konnten. Ein Vorschlag zu einer MID der MADRS wurde erneut vorgebracht, welcher sich auch bereits in den schriftlichen Stellungnahmen fand. Auf diesen soll hier ebenfalls eingegangen werden: Duru und Kollegen legten 2008 eine Publikation vor, in der sie einen Punktwert von 1,6 bis 1,9 als validierte MID (in der Publikation als „Minimal Clinically Important Difference – MCID“ bezeichnet) für die MADRS ermittelten [151]. Kurz zusammengefasst basierte dieser Wert auf einer Untersuchung der Reliabilität der Skala für Patienten aus 3 placebokontrollierten Escitalopramstudien, die zwischen Woche 0 und 1 der Behandlung mit Placebo laut der Arzteinschätzung anhand des CGI keine Veränderung der Symptomatik hatten. Die Variabilität der MADRS-Werte bei Patienten ohne Veränderung wurde somit der MCID gleichgesetzt und alle darüberliegenden Werte wurden als klinisch relevant angenommen. Nachfolgend führten die Autoren eine „Kreuzvalidierung“ der ermittelten MCID anhand einer Beobachtungsstudie durch, indem sie Patienten mit Änderungen oberhalb und unterhalb der MCID verglichen. Bei diesem Ansatz ist jedoch nicht zu übersehen, dass diese Vorgehensweise zur „Validierung einer MID“ gänzlich retrospektiv anhand bereits vorliegender Daten durchgeführt wurde. Des Weiteren ist der erste Schritt, die MCID-Findung anhand einer verteilungsbasierten Berechnung (Einschätzung der Variabilität der Skala) zu kritisieren. Allein die Variabilität der Skala, in einer Population ohne Veränderung der depressiven Symptomatik, wurde als Bezugsbasis für die MCID herangezogen. Die Grundlage der MCID war somit eine Population ohne Symptomenveränderung und es wurde geschlossen, dass Veränderungen oberhalb der Variabilität dieser Population klinisch relevant seien. Dies ist eine schwächere Methode als beispielsweise eine MID-Findung anhand von patientenbasierten Ankerpunkten. Hierzu beschrieben Revicki und Kollegen 2008 die besten Anker zur Schätzung einer MID als diejenigen, die in der Lage sind Patienten zu identifizieren, welche eine kleine, bedeutsame Veränderung haben [152]. Genau diese Voraussetzung ist beim verteilungsbasierten Vorgehen von Duru nicht gegeben. Mit dem hier verwendeten Vorgehen besteht die Gefahr einer Unterschätzung und damit einer zu niedrigen MID, da diese nicht anhand von Patienten mit bedeutsamer, sondern mit keiner Veränderung festgelegt wurde. Die „Kreuzvalidierung“ dieses geringen Unterschieds gelingt auch nicht konsistent, da zwar für die Remission nach 8 Wochen statistisch signifikante Unterschiede der beiden Gruppen vorlagen, nicht jedoch für CGI, Response und die Lebensqualitätsmaße SF-36, QLDS und EQ-5D. Aufgrund der geführten Argumentation wurde die von Duru beschriebene MCID für die MADRS im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt. Damit behält die Aussage Gültigkeit, dass für die in diesem Bericht betrachteten Skalen keine validierten MIDs für intraindividuelle Änderungen oder für den Gruppenunterschied vorlagen.

Zurückkehrend zu dem von den Stellungnehmenden als Alternative zu Cohen's d genannten Maß der NNT ist anzumerken, dass in dem für diesen Bericht vorliegenden Fall, ohne MIDs

und Responderauswertungen, die Berechnung einer NNT auf dem Wert für Cohen's d beruhen muss. Eine solche Umrechnung setzt aber die Schätzung der Anzahl der Responder in der Vergleichsgruppe voraus und bringt damit gegenüber Cohen's d einen weiteren Unsicherheitsfaktor mit sich. Vor diesem Hintergrund wird die Berechnung von NNTs für diesen Bericht, auch unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten, nicht als Alternative zum Cohen's d angesehen, da hierdurch die Ergebnissicherheit vermindert wird, zugunsten einer (fraglich) verbesserten Anschaulichkeit des Parameters. In diese rein rechnerische Argumentation sind die Schwierigkeiten, die sich bei der Interpretation von NNTs ergeben (Welchen Schweregrad hat die untersuchte Erkrankung / das untersuchte Symptom, was ist die Vergleichsgruppe und welche NNT ist unter diesen Gegebenheiten akzeptabel?) noch gar nicht eingeflossen. Hierzu wurden auch in der Erörterung keine verwertbaren Anhaltspunkte gegeben.

Zusammenfassend zeigten die Stellungnahmen keine validen Alternativen zur Beurteilung der Relevanz von Effekten auf. In Ermangelung validierter MIDs und von Responderanalysen (außer für die Depressionsskalen, wo diese auch betrachtet wurden) sowie adäquater Alternativen zum Cohen's d (mit vergleichbarer Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit) wurde am bestehenden Vorgehen festgehalten.



## **6.4 Zusammenfassung der Beleglage und Interpretation relevanter Sachverhalte anhand der Literatur**

### **6.4.1 Remission, Änderung der depressiven Symptomatik, Rückfall, Rezidiv**

#### **Akuttherapie**

Der Nutzen durch antidepressive Wirkung in der Akuttherapie gemessen anhand der Zielgrößen Remission, Ansprechen und Depressionsskalen-Gesamtscore ist für Duloxetin und Venlafaxin im Placebovergleich belegt. Im Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin zeigte sich für keine der beiden Substanzen ein relevanter Vorteil für diese Parameter. Ebenso ergaben sich für Duloxetin keine Vorteile gegenüber anderen Komparatoren. Die Bewertung von Venlafaxin hingegen resultierte für den Parameter Ansprechen im Vergleich zur Wirkstoffklasse SSRI und zur Einzelsubstanz Fluoxetin in einem Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin, ein Ergebnis, welches im Vergleich von Duloxetin mit diesen Substanzen nicht erreicht wurde. Ebenfalls ein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin ergab sich im Vergleich zu Bupropion für Remission und Ansprechen. Für diesen Komparator lagen im Vergleich zu Duloxetin keine Daten vor. Für Venlafaxin stand eine deutlich höhere Anzahl von Komparatoren und Studiendesigns zur Verfügung. Die o. g. Ergebnisse gründen hierbei auf Studienpools, die zum Teil auch ältere oder therapieresistente Patienten beinhalteten. In den Ergebnissen zeigte sich jedoch trotz des Einschlusses dieser Studienpopulationen keine relevante Heterogenität.

Insbesondere in Bezug auf die antidepressive Wirkung beider Substanzen im Vergleich zu aktiven Komparatoren ergibt sich in der Literatur ein vielfältiges Bild:

Für Duloxetin beschreiben Mallinckrodt und Kollegen eine Meta-Analyse von 7 Studien im Vergleich von Duloxetin und SSRI. Alle 7 Studien sind auch in der vorliegenden Nutzenbewertung enthalten. Die Autoren kommen anhand des HAMD-Scores zu einem statistisch signifikanten Vorteil von Duloxetin. Auch für die Remission wird insbesondere bei hohem Schweregrad der Erkrankung ein Vorteil benannt. Allerdings berichten die Autoren ebenfalls Ergebnisse nach einer Adjustierung der Werte für Dosisunterschiede der Substanzen (zuvor relativ höhere Dosierungen von Duloxetin). Nach dieser Dosisanpassung wurde kein statistisch signifikanter Unterschied für HAMD-Score oder Remission gegenüber den SSRI beobachtet [153]. Zur Vergleichbarkeit dieser Analyse mit dem vorliegenden Bericht ist anzumerken, dass im Pool von Mallinckrodt 2 Studien fehlen, welche in die vorliegende Analyse zum Gesamtscore Duloxetin vs. SSRI eingegangen sind. Des Weiteren wurden zum Teil auch die 40-mg-Dosisarme zu Duloxetin mit betrachtet, welche im vorliegenden Bericht ausgeschlossen wurden, weil sie nicht der Zulassung von Duloxetin entsprechen.

Eine Bestätigung der Ergebnisse dieser Nutzenbewertung findet sich in einer Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten von 6 Studien (alle Studien ebenfalls in der vorliegenden Nutzenbewertung enthalten). Thase und Kollegen berichten hier, dass es keinen

Unterschied zwischen Duloxetin und den gepoolten SSRI Fluoxetin und Paroxetin für die Remission gibt (für die Ergebnisse der Autoren zu verschiedenen Schweregraden der Depression siehe unten [154]). Obwohl sich anhand dieser Ergebnisse eine gewisse Bestätigung der Resultate dieses Berichts erkennen lässt, ist anzumerken, dass im Pool von Thase 3 Studien fehlten, welche in der vorliegenden Nutzenbewertung in die Analyse zur Remission (Duloxetin vs. SSRI) eingingen.

Eine weitere gepoolte Analyse zum Vergleich von Duloxetin und SSRI wurde im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht eingebracht. Cookson und Kollegen schlossen ebenfalls 6 Studien zu diesem Substanzvergleich und damit 3 Studien weniger ein als der vorliegende Bericht. Ihr Ergebnis deckte sich dennoch mit dem hier vorliegenden. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied für die Parameter Remission und Response gezeigt werden [155].

Für Venlafaxin ergab sich eine partielle Bestätigung der hier eruierten Resultate in einer aktuellen Meta-Analyse individueller Patientendaten von Nemeroff und Kollegen. Die Autoren integrierten 34 Studien des Herstellers und fanden einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Fluoxetin für die Remission sowie numerische Vorteile gegenüber der Wirkstoffklasse SSRI. Dieses Resultat wurde durch Berücksichtigung weiterer, nicht vom Hersteller gesponserter Studien auch auf etwaige Selektionsbias überprüft [63]. Der Vorteil von Venlafaxin vs. SSRI wurde hier somit anhand des Parameters Remission gezeigt. Im vorliegenden Bericht fand sich ein vergleichbarer Vorteil lediglich für den Parameter Ansprechen. Diese Diskrepanz kann durch den abweichenden Studienpool erklärt werden. So enthielt die Analyse von Nemeroff einige Studien, welche im vorliegenden Bericht aus verschiedenen Gründen ausgeschlossen wurden. Hinsichtlich des qualitativen Resultats eines Vorteils von Venlafaxin gegenüber SSRI in einem Parameter der antidepressiven Wirkung besteht aber dennoch kein Unterschied zwischen diesem Bericht und dieser Arbeit.

Eine weitere kürzlich erschienene Arbeit zur Wirkung von Venlafaxin wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingebracht und soll an dieser Stelle Berücksichtigung finden:

Bauer und Kollegen veröffentlichten eine gepoolte Analyse auf Basis einer systematischen Suche. Aus initial 63 eingeschlossenen Studien fanden verschiedene Subpools Eingang in die Analysen zu Response (29) und Remission (23) (Venlafaxin vs. SSRI). Die Autoren berichteten statistisch signifikante Vorteile von Venlafaxin gegenüber SSRI für beide Parameter. Analysen gegenüber TZA erbrachten keine signifikanten Unterschiede für die beiden Endpunkte. Anhand dieser Resultate findet sich eine Bestätigung eines Teils der Ergebnisse des vorliegenden Berichts. Der Vorteil von Venlafaxin vs. SSRI für die Remission wurde jedoch hier nicht gezeigt. Ein Grund für diesen Unterschied könnte wiederum im abweichenden Studienpool liegen. Bauer und Kollegen schlossen einige Studien ein, welche die Ein- / Ausschlusskriterien der vorliegenden Untersuchung nicht erfüllten. Zumeist betraf

dies die fehlende doppelte Verblindung, aber auch die Diagnosestellung oder Studiendauer [156].

Eine weitere, ältere Analyse wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens erwähnt [157]. Auch diese Analyse enthält Studien, die für den vorliegenden Bericht ausgeschlossen wurden. Außerdem ist der Studienpool insgesamt kleiner als im vorliegenden Bericht, eine weitere Diskussion der dort erzielten Resultate erfolgt aus diesen Gründen hier nicht.

Bezüglich des direkten Vergleichs von Duloxetin und Venlafaxin bzw. ihrer gemeinsamen Effektivität ist eine aktuelle Arbeit von Papakostas und Kollegen zu nennen. Die Autoren berichten in einer Meta-Analyse auf Basis einer umfassenden Literaturrecherche und von Herstellerdaten über Vorteile für eine gepoolte Gruppe neuerer serotonerg-noradrenerger antidepressiver Substanzen (Venlafaxin, Duloxetin, aber auch Milnacipran, Mirtazapin, Mianserin, Moclobemid) gegenüber SSRI. Bei einer Unterteilung dieses Resultats auf Substanzebene sprechen die Autoren von einer geringeren Wirksamkeit von Duloxetin, die sie jedoch im Kontext der Dosierungsschemata und Zeitschiene der Studien sowie einer leichter erkrankten Studienpopulation relativieren [158].

Eine kürzlich erschienene, übergreifende Zusammenfassung der antidepressiven Wirkung von 12 Antidepressiva der neueren Generation sei hier noch ergänzend erwähnt. Cipriani und Kollegen untersuchten 12 Substanzen hinsichtlich des Wirksamkeitsparameters Response anhand einer Netzwerk-Meta-Analyse [159]. Mit insgesamt 8 Studien für Duloxetin und 28 Studien für Venlafaxin verwendeten Cipriani et al. hierbei einen kleineren Datenpool als die vorliegende Nutzenbewertung. Während sich in dieser Arbeit in direkten Vergleichen für Duloxetin kein Vor- oder Nachteil gegenüber den Vergleichssubstanzen in der Response ergab, zeigte Venlafaxin Vorteile gegenüber Fluoxetin und Fluvoxamin und Nachteile gegenüber Mirtazapin. Wie auch im vorliegenden Bericht wurde somit ein gewisser Vorteil von Venlafaxin gegenüber SSRI gezeigt, während für Duloxetin solche Vorteile nicht vorlagen. Der Nachteil gegenüber Mirtazapin wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht beobachtet. Im Abgleich mit dem vorliegenden Bericht ist zu beachten, dass wiederum ein sehr unterschiedlicher Datenpool vorlag. Diese Unterschiede sind allein schon dadurch begründet, dass Cipriani nicht in gleichem Umfang unveröffentlichte Daten verwendete. Es sei noch darauf hingewiesen, dass die eigentliche Netzwerk-Meta-Analyse von Cipriani anhand indirekter Vergleiche Venlafaxin als eine der wirksamsten Substanzen identifizierte, bei eher mittelmäßiger Verträglichkeit. Duloxetin schnitt im indirekten Vergleich schlechter ab. Es bleibt unklar, ob diese Unterschiede zur vorliegenden Nutzenbewertung durch den abweichenden Studienpool oder durch die von Cipriani verwendete Methodik des indirekten Vergleichs zustande kommen.

Insgesamt finden sich in der aktuellen Literatur Hinweise, die die Schlussfolgerungen dieser Nutzenbewertung zur antidepressiven Wirkung in der Akuttherapie stützen. Zwar ist bei einigen Literaturstellen zu beachten, dass unter Umständen nur Daten einer Herstellerfirma

eingingen, jedoch überprüften einige Autoren ihre Daten in Hinblick auf diesen Selektionsbias.

### **Langzeittherapie**

Bezogen auf den antidepressiven Nutzen in der Langzeittherapie anhand der Zielgrößen Rückfall bzw. Rezidiv und mittlere Veränderung des Gesamtscores von Depressionsskalen konnte für beide Substanzen anhand der vorhandenen Studien nur der Vergleich zu Placebo untersucht werden.

Eine Duloxetin- und 3 Venlafaxinstudien hatten ein „randomized withdrawal“-Design. Hierbei untersuchte die Studie zu Duloxetin und eine der 3 Venlafaxinstudien die Therapie in der Erhaltungsphase und damit die Rückfallprävention. Zwei weitere Venlafaxinstudien beurteilten die Therapie zur Rezidivprophylaxe.

In der Rückfallpräventionsstudie zu Duloxetin, in der bezüglich der Rückfallraten nach 26 Wochen eine Überlegenheit der Duloxetin-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung gezeigt werden konnte, zeigte sich unmittelbar nach der Rerandomisierung der Responder auch in der Duloxetin-Gruppe eine relevante Verschlechterung des HAMD-Scores, die geringer war als in der Placebogruppe, jedoch etwa 10 Wochen andauerte. Danach fiel der HAMD-Score wieder ab. Die Autoren haben für diese vorübergehende Verschlechterung der gemessenen Depressivität in der Duloxetin-Gruppe folgende mögliche Erklärungen: (1) die Unsicherheit der Patienten, die nicht wussten, ob sie auf Placebo umgestellt würden; (2) ein Untersucher-Bias durch eine mögliche Entblindung der Patienten (der Erfolg der Verblindung wurde nicht erhoben) und (3) Absetzphänomene nach Beendigung der antidepressiven Medikation, die als Verschlechterung der depressiven Symptome gewertet wurden. Die Verschlechterung der depressiven Symptome war in der Placebogruppe größer als in der Duloxetin-Gruppe – allerdings weist der oben genannte Befund auf die Bedeutung von Erwartungs- und Absetzeffekten in der Behandlung der Depression mit Antidepressiva hin, die durch die Studienmethodik schwer zu kontrollieren sind [72]. Da, wie auch unter 6.3 beschrieben, unklar bleibt, ob das Wiederauftreten von Symptomen innerhalb von 4 bis 6 Monaten bei Respondern in der Akutphase einen Rückfall oder eine Wiedererkrankung darstellt, kann die eigentliche rückfall- oder wiedererkrankungsverhindernde oder -verzögernde Wirkung der Antidepressiva nur eingeschränkt beurteilt werden. Eine Schlussfolgerung, die aus diesen Studien gezogen werden kann, ist die, ob die Wirkung, die in der Akutphase erzielt werden konnte, bei einem bedeutenden Anteil der Patienten in der jeweils untersuchten Langzeitphase aufrechterhalten werden konnte, und ob es daher Sinn macht, die Behandlung nach der Akutphase fortzuführen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten in der Placebogruppe Absetz- oder Entzugsphänomene als ein Wiederauftreten von Symptomen der Depression fehlinterpretiert wurden.

Unter Beachtung der o. g. Limitationen fand sich für die Studien zur Rückfallprävention im Vergleich beider Substanzen mit Placebo ein Hinweis auf einen Nutzen für die Langzeittherapie. In der Rezidivprophylaxe mit Venlafaxin wurde ein Nutzen gegenüber Placebo belegt. Trotz methodischer Beschränkungen der Langzeitstudien zu Duloxetin und Venlafaxin kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass bei Ansprechen auf beide Substanzen in der Akutphase die Fortführung der Medikation die Rückfall- und für Venlafaxin ebenfalls die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit erniedrigt.

#### **6.4.2 Änderung von Einzelsymptomen / Begleitsymptomen**

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde der antidepressive Nutzen der Substanzen Venlafaxin und Duloxetin nicht nur anhand der Parameter Gesamtscores von Depressionsskalen, Ansprechen oder Remission untersucht. Es erfolgte darüber hinaus eine Betrachtung relevanter Einzel- und / oder Begleitsymptome der Depression und deren Beeinflussung durch die Therapie.

Dabei wurden solche Symptome betrachtet, für die eine angemessene Operationalisierung anhand einer validen Skala verfügbar war. Als relevant wurden solche Symptombereiche angesehen, die in den derzeit gültigen Versionen der Klassifikationssysteme ICD-10 [2,50] oder DSM-IV-TR [51] als im Rahmen der Depression auftretende Symptome beschrieben wurden.

Die Einzelsymptome, für die für Duloxetin relevante Daten zur Verfügung standen, betrafen die Symptombereiche Angst, Schmerz, Kognition und somatische Symptome. Für Venlafaxin waren Daten zu Angst, Schmerz, Kognition, Schlaf und Energie verfügbar. Der Direktvergleich beider Substanzen lieferte Informationen zu Angst und Schlaf.

Für Duloxetin schlossen diese Untersuchungen jeweils den Vergleich zu Placebo, aber auch Vergleiche zu SSRI und teilweise zu Einzelsubstanzen wie Paroxetin ein. Die meisten Resultate bezogen sich auf die Akuttherapie, während für somatische Symptome auch Daten zur Rückfallprävention vorlagen. Für Venlafaxin basierten die Erhebungen für die Angst sowohl auf dem Vergleich zu Placebo als auch zu SSRI, TZA und diversen Einzelsubstanzen der Akuttherapie. Auch für die Rezidivprophylaxe lagen Daten vor. Für alle weiteren Symptombereiche fanden sich lediglich Daten für einzelne Vergleichssubstanzen und Studienpopulationen (z. B. ältere Patienten). Die Details hierzu sind Tabelle 93 und Tabelle 94 zu entnehmen.

Zusammenfassend konnte bei beiden Substanzen für keinen der Symptombereiche, bis auf eine Ausnahme, ein relevanter Vorteil im Vergleich zu Placebo oder einem anderen Antidepressivum beobachtet werden. Lediglich für Venlafaxin zeigte sich für die Akuttherapie im Vergleich zu Placebo ein Nutzenbeleg im Bereich der Angstsymptomatik.

Dieses Ergebnis ist vor dem Hintergrund der Vielzahl berücksichtigter Symptome und Skalen sowie der aufwendigen Analyse der Daten sicherlich als ernüchternd zu bewerten. Insbesondere für Duloxetin finden sich in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse und Schlussfolgerungen, besonders für den Effekt auf eine Schmerzsymptomatik. Während Mallinckrodt und Kollegen in einer Meta-Analyse von 4 Studien, welche auch in dieser Nutzenbewertung enthalten sind, einen statistisch signifikanten Vorteil für Duloxetin (ausschließlich in der höheren Dosierung) gegenüber Placebo für einen mittels einer visuellen Analogskala (VAS) gemessenen Schmerz beobachteten [160], bestätigte sich dieses Ergebnis in einer Meta-Analyse von Spielmans nicht [161]. Im Vergleich zu Mallinckrodt et al. schloss Spielmans eine weitere Studie ein und poolte die Ergebnisse der Studien über die Dosierungen hinweg.

Im Abgleich mit der Literatur besteht ein maßgeblicher Unterschied der in der vorliegenden Nutzenbewertung verwendeten Methodik in der Forderung nach Relevanz eines statistisch signifikanten Unterschieds (siehe Abschnitt 6.3.1). Viele Publikationen setzen einen statistisch signifikanten Effekt mit einem relevanten Effekt gleich und führen keine weitere Bewertung durch. Wie bereits unter 6.3.1 beschrieben, ergibt sich nach der Feststellung eines statistisch signifikanten Gruppenunterschieds jedoch zwangsläufig die Frage, ob der beobachtete Effekt auf der Skala so groß ist, dass er mit einer für den Patienten spürbaren Verbesserung hinsichtlich der interessierenden Zielgröße einhergeht (Relevanz). Daher wurden in dieser Nutzenbewertung statistisch signifikante Gruppenunterschiede, wie sie z. B. für die VAS bei Duloxetin gegenüber Placebo vorlagen, auf ihre Relevanz hin überprüft, was zu den unterschiedlichen Ergebnissen im Vergleich zu anderen publizierten Auswertungen geführt haben könnte. Ein weiterer Unterschied im Vergleich zur zitierten Literatur liegt in der breiteren Datenbasis, die dieser Nutzenbewertung für viele Einzelsymptome einschließlich der Schmerzsymptomatik zugrunde lag.

### **Methodik zur Bewertung der Begleitsymptomatik Schmerz**

Im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht wurde die Methodik zur Bewertung der Begleitsymptomatik Schmerz aufgegriffen. Ein häufig betonter Aspekt war hierbei der initiale Schweregrad der Schmerzsymptomatik. Die Stellungnahmen führten aus, dass dieser bei der Bewertung berücksichtigt werden sollte. Es wurde angemerkt, dass beispielsweise die Patienten der in den Meta-Analysen zur VAS integrierten Studien (Duloxetin vs. Placebo, Duloxetin vs. Paroxetin) mit Medianwerten unter bzw. geringfügig über 30 mm zu Studienbeginn keinen klinisch relevanten initialen Schmerz aufwiesen. Hierdurch werde die Größe des Effekts von Duloxetin bezüglich der Schmerzsymptomatik tendenziell unterschätzt. Als Alternative wurde die Betrachtung der beiden zur Verfügung stehenden Studien, welche Schmerz in der Depression als primären Endpunkt hatten, vorgeschlagen (Duloxetin vs. Placebo, Brannan 2005 und Brecht 2007 [73,74]). In diesen Studien liege eine zumindest leichte initiale Schmerzsymptomatik vor und sie seien deshalb geeignet, den Effekt auf Schmerzen bei depressiven Patienten zu untersuchen.

Diese beiden Studien wurden im vorliegenden Bericht für die Begleitsymptomatik Schmerz als separate Gruppe betrachtet, da sie eine Subpopulation depressiver Patienten mit vorgegebener Schmerzsymptomatik einschlossen und damit nicht die Population der depressiv Erkrankten allgemein vertraten. Die separate Betrachtung wurde auch von den Stellungnehmenden nicht bemängelt, sondern eher unterstützt.

Da das Ziel einer Behandlung mit Antidepressiva primär die Besserung der depressiven Symptomatik ist, wurde in den Studienpools, die in die Bewertung von Einzel- und Begleitsymptomen eingingen, zunächst die antidepressive Wirkung betrachtet. Ergebnisse zu Einzelsymptomen sollten erst evaluiert werden, wenn im dafür relevanten Studienpool der Nutznachweis bezüglich der antidepressiven Wirkung erbracht war (siehe Abschnitt 5.2.2.3).

Dazu wurden jeweils die Studien einer separaten Nutzenanalyse unterzogen, welche Daten für das jeweilige Einzelsymptom berichteten. Für die beiden oben genannten Studien von Brannan und Brecht war dieser Nutznachweis nicht gegeben, weswegen im Bericht keine Betrachtung der Begleitsymptomatik Schmerz für diese Studien erfolgte. Dieses Vorgehen wurde in den Stellungnahmen kritisiert, mit dem Argument, dass diese 2 Studien nicht für die Untersuchung eines antidepressiven Nutzens gepowert gewesen seien, da der primäre Endpunkt der Einfluss auf die Schmerzsymptomatik gewesen sei. Außerdem sei bekannt, dass klinische Studien mit Antidepressiva häufiger keinen statistisch signifikanten therapeutischen Wirksamkeitsunterschied zwischen Verum und Placebo zeigen könnten. Trotz dieses Einwands wird jedoch an der gewählten Methodik festgehalten. Es erscheint nach wie vor sinnvoll, einen Nutznachweis für die antidepressive Wirkung zu fordern, bevor ein Nutzen für Begleitsymptome untersucht wird.

Auf diese beiden Studien soll später noch näher eingegangen werden. Zunächst kann die Einschätzung der Stellungnehmenden, ein Wert unter 30 mm auf der VAS sei klinisch nicht relevant, nicht nachvollzogen werden. Die hierzu von den Stellungnehmenden zitierte Textstelle schlussfolgert lediglich, dass ein VAS-Score über 30 mm wahrscheinlich mindestens einer mittelschweren Schmerzsymptomatik entspricht [162]. Im Nachgang der mündlichen Erörterung zum Vorbericht wurden 2 weitere Textstellen geliefert, um zu belegen, dass Werte unterhalb von 30 mm nicht klinisch relevant sind. Bodian und Kollegen veröffentlichten 2001 eine Arbeit zu postoperativem Schmerz. Die Autoren ermittelten, dass Patienten mit VAS-Werten  $\leq 30$  mm weniger zusätzliche Schmerzmedikation forderten als Patienten mit höheren Werten und schlussfolgerten, dass statistisch signifikante Therapieunterschiede in einem Patientenkollektiv mit derart niedrigen Werten hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz zu hinterfragen sind [163]. Diese Schlussfolgerung ist abzugrenzen von der Aussage, Patienten mit Werten unterhalb von 30 mm hätten keinen klinisch relevanten Schmerz. Im Gegenteil unterstützt die Aussage von Bodian sogar die Anwendung einer Relevanzgrenze, insbesondere bei niedriger Symptomschwere. Wie bereits bei Collins, der 30 mm als Grenze zu mittelschwerem Schmerz sah, benennen Bodian und Kollegen

Werte unter 30 mm als leichten Schmerz und merken an, dass eine Einteilung der Patienten in Kategorien unter und über 30 mm sinnvoll sein könnte. Ebenfalls lediglich Aufschluss über die bestehende Grenze von 30 mm zwischen verschiedenen Schmerzgraden liefern Cleeland und Ryan 1994 [164]. Die Autoren berichten, dass erst ab einem solchen Schweregrad eine Beeinträchtigung von Funktionen wie Genießen, Arbeit, Schlaf etc. bestehe. Dies belegt jedoch nicht, dass Patienten unterhalb dieser Grenze keinen klinisch relevanten Schmerz haben.

Die Grenzen für keinen, leichten, mittelschweren und schweren Schmerz auf der VAS werden vielfach auch anders interpretiert. Die EMEA-Guideline für Neuropathischen Schmerz nennt eine Grenze von VAS-Werten  $\geq 40$  mm für mittelschweren Schmerz und führt außerdem aus, dass Studien mit Patienten mit leichtem Schmerz, zusätzlich zu solchen mit Patienten mit mittelschwerem und schwerem Schmerz, als konfirmatorische klinische Studien durchgeführt werden können [165]. Jensen und Kollegen untersuchten 2003, welche VAS-Werte den kategoriellen Schmerzstufen entsprechen und kamen zu folgendem Ergebnis: kein Schmerz 0 bis 4 mm, leichter Schmerz 5 bis 44 mm, mittelschwerer Schmerz 45 bis 74 mm und schwerer Schmerz 75 bis 100 mm [166]. Die Grenze zu mittelschwerem Schmerz deckt sich damit weitgehend mit der Einschätzung der EMEA und liegt höher als bei den von den Stellungnehmenden angegebenen Textstellen.

Damit befinden sich die in die VAS-Meta-Analysen eingeschlossenen Studien zum Vergleich von Duloxetin mit Placebo und Paroxetin nicht im Bereich eines „klinisch nicht relevanten“ Schmerzes, es lag eine leichte Schmerzsymptomatik vor. In dieser Population sollten etwaige Effekte auf eine Begleitsymptomatik der Grunderkrankung aber gezeigt werden.

Anhand der dargestellten Argumentation erscheint es zulässig, den Effekt von Duloxetin gegenüber Placebo und Paroxetin auf eine Schmerzsymptomatik in der vorliegenden Studienauswahl zu untersuchen. Dies begründet sich in der eingeschlossenen Studienpopulation, welche depressive Patienten mit – anhand der Mittelwerte und Mediane für die VAS zu Studienbeginn – leichtem Schmerz umfasste. Eine selektive Herausnahme einiger Studien mit besonders niedrigen initialen Werten erscheint nicht sinnvoll, da alle Studien im Bereich von initial leichtem Schmerz liegen und keine beispielsweise die Grenze von 4 mm unterschreitet. Somit wäre eine Herausnahme einzelner Studien nicht zu begründen. Dies gilt sowohl für den Vergleich von Duloxetin gegenüber Placebo als auch gegenüber Paroxetin.

Zum Vergleich von Duloxetin und Paroxetin wurde von den Stellungnehmenden angemerkt, dass Duloxetin gegenüber Placebo für den BPI Average Pain einen Effekt von der Größe von 0,29 Standardabweichungen zeige, welcher für Paroxetin für Schmerzen bei depressiven Patienten ihres Wissens nach nicht belegt sei. Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung der SNRI Duloxetin und Venlafaxin, weshalb der Vergleich von Paroxetin gegenüber Placebo anhand der vorliegenden Daten nicht überprüfbar ist. Selbst wenn ein



solcher Effekt für Paroxetin nicht gezeigt ist, ändert dies jedoch nichts an der Interpretation des direkten Vergleichs der beiden Substanzen Duloxetin und Paroxetin. Der Vergleich gegenüber Placebo würde einem indirekten Vergleich entsprechen, welchem bei vorliegenden direkten Vergleichen nicht der Vorzug zu geben ist.

Die beiden Studien von Brannan und Brecht wurden aus der vorliegenden Nutzenbewertung nicht ausgeschlossen, obwohl der Einfluss auf die Schmerzsymptomatik und nicht die antidepressive Wirkung primärer Endpunkt war. Die Daten der beiden Studien zur antidepressiven Wirkung gingen in die vorliegende Nutzenbewertung ein, der fehlende antidepressive Nutznachweis im Pool dieser beiden Studien verhinderte jedoch die Betrachtung der Ergebnisse zum Schmerz. Diese wären ohnehin nur in Ergänzung zu den Daten in der „eigentlichen“ Population depressiver Patienten, wie oben dargestellt, betrachtet worden, da es sich ja um eine Subpopulation handelt. Vorrangiges Zielkriterium des vorliegenden Berichts war die Untersuchung der antidepressiven Wirkung. Die Betrachtung der Einzel- oder Begleitsymptome kann in diesem Zusammenhang schon als „über das gängige Vorgehen hinausgehend“ bewertet werden. Sowohl das britische NICE als auch neuere Meta-Analysen zum Thema befassen sich nicht mit Begleitsymptomen der Depression [63,156,167]. Vor diesem Hintergrund sollte der Nachweis einer antidepressiven Wirkung bei den zu Begleitsymptomen betrachteten Studien eine Mindestanforderung, auch zur validen Beurteilung der Ergebnisse, sein. Die Stellungnehmenden führten dennoch selbst eine Meta-Analyse der beiden Studien durch und berichteten, dass die Effektstärke, gemessen in Standardabweichungen, mit  $-0,29$  (95 %-KI  $[-0,46; -0,13]$ ) für den BPI Average Pain deutlich höher sei als bei den gepoolten Studien zur VAS. Die Effektstärke gemessen in Standardabweichungen für die VAS-Analyse lag im vorliegenden Bericht bei  $-0,20$  (95 %-KI  $[-0,30; -0,10]$ ), die obere Grenze des Konfidenzintervalls reichte in den Bereich oberhalb eines kleinen Effekts von  $-0,2$ , während die untere Grenze im Bereich eines kleinen Effekts blieb. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden, der Nutzen blieb unklar und war nicht belegt. Betrachtet man die von den Stellungnehmenden berechnete Effektstärke für die beiden primär zur Untersuchung der Schmerzsymptomatik durchgeführten Studien, ergibt sich zwar eine geringfügig höhere Effektstärke, es bleibt aber auch hier die obere Grenze außerhalb des kleinen Effekts und der Nutzen damit unklar. Das qualitative Ergebnis eines nicht belegten Nutzens bleibt bestehen.

Insgesamt ergab sich durch die Stellungnahmen und die in der Erörterung durchgeführte Diskussion zum Punkt der Bewertung der Schmerzsymptomatik eine Änderung des Berichts: In den Stellungnahmen wurde angemerkt, dass die Ergebnisse zum Nutznachweis der beiden Studien mit Schmerz als primärem Endpunkt fälschlicherweise als gegenläufig beschrieben wurden. Dies wurde in Abschnitt 5.2.2.3.2 geändert, da es sich tatsächlich nicht um gegenläufige Resultate der beiden Studien handelte. Ein Nutznachweis war aber dennoch nicht gegeben.

Darüber hinaus ergaben sich keine weiteren Änderungen des Berichts für die Effekte von Duloxetin auf die Schmerzsymptomatik. Es wurde weiterhin als adäquat erachtet, in einer Population mit durchschnittlich leichtem Schmerz einen Effekt auf die Schmerzsymptomatik zu untersuchen. Weiterhin wurde an der Forderung eines antidepressiven Nutznachweises vor Betrachtung von Einzelsymptomen festgehalten. Das Resultat der dadurch nicht berücksichtigten Schmerzstudien lieferte jedoch nach Berechnungen der Stellungnehmenden qualitativ kein anderes Ergebnis als die im Bericht durchgeführte Analyse der anderen Studien (Duloxetin vs. Placebo).

Um die Datenlage zur Bewertung der Schmerzsymptomatik einschließlich der Ausprägungen des Schmerzes zu Studienbeginn vollständig transparent zu machen, werden ergänzende Daten aus den eingeschlossenen Studien in Anhang D, Tabelle 116 bis Tabelle 142, präsentiert.

### **Composite Cognitive Score**

Hinsichtlich des Einflusses von Duloxetin auf die Kognition wurde in den Stellungnahmen zum Vorbericht auf den in einer placebokontrollierten Studie [70,71] verwendeten Composite Cognitive Score hingewiesen, der relevante Daten zu dieser Begleitsymptomatik liefere. Dieses Instrument wurde bereits im Vorbericht diskutiert. Es handelt sich um ein zusammengesetztes Instrument aus 4 verschiedenen Skalen, welches einen statistisch signifikanten Unterschied im Mittelwert zum Ende der Studie zugunsten von Duloxetin zeigte. Es ist jedoch nicht in den relevanten Skalenpool dieser Nutzenbewertung eingegangen, da es sich bei seiner Kombination verschiedener Skalen und deren Aufsummierung nicht um ein validiertes Instrument handelt (siehe Abschnitt 5.2.2.3.3).

Eine Validierung der in einer Studie verwendeten Skalen ist zu fordern, auch wenn es sich dabei um eine zusammengesetzte Skala aus mehreren Unterskalen handelt. Diese Forderung wird beispielsweise durch Anforderungen von Zulassungsbehörden untermauert. So benennt die FDA in ihrer „Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims, Draft Guidance“ [168] Modifikationen von Erhebungsinstrumenten, die eine zusätzliche Validierung erforderlich machen. Ein hierbei genannter Fall, in dem eine zusätzliche Validierung gefordert wird, ist die Bildung eines Composite Score, dessen bisherige Validierung sich nur auf die einzelnen Untereinheiten bezieht. Genau diese Konstellation ist hinsichtlich des Composite Cognitive Score gegeben.

Im Rahmen der Stellungnahmen zum Vorbericht wurde keine Validierung für den Composite Cognitive Score vorgelegt. Im Nachgang zur Erörterung der Stellungnahmen erfolgte eine Nachlieferung einer „deskriptiven Validierung“ des Instruments in Form eines Kongressposters [169]. Hierbei wurde jedoch lediglich anhand der Daten der o. g. Studie untersucht, inwiefern eine gewisse Änderungssensitivität des Scores hinsichtlich der Behandlung vorlag und wie diese in Zusammenhang stand zu z. B. der Veränderung des

HAMD-Scores. Eine angemessene Validierung, beispielsweise gegenüber einem Goldstandard zur Messung kognitiver Funktionsfähigkeit, erfolgte nicht.

Zusammenfassend ergaben sich keine Änderungen zum Vorbericht. Der Composite Cognitive Score wurde nicht berücksichtigt.

Bis auf den Einfluss auf eine begleitende Angstsymptomatik bei Venlafaxin gibt es damit bisher keine Belege für eine relevante Beeinflussung weiterer die Depression begleitender Symptome durch Duloxetin oder Venlafaxin. Dieses Ergebnis ist abzugrenzen von etwaigen Effekten, die diese Substanzen in Patientenpopulationen aufweisen, die primär an einer Angsterkrankung, an spezifischen Schmerzsyndromen oder anderen Grunderkrankungen leiden.

### **6.4.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und soziales Funktionsniveau**

In den Studien mit Duloxetin zeigten die generischen Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Placebo keinen Beleg für einen Nutzen bzw. blieb der Nutzen unklar. Auf Basis eines krankheitsspezifischen Fragebogens konnte allerdings für Duloxetin ein Beleg für einen Nutzen gegenüber Placebo in der Akuttherapie erbracht werden. Insgesamt kann von einem Nutzenbeleg gesprochen werden, da die verwendete Skala (QLDS) ein spezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der Depression darstellt [170] und damit Änderungen wahrscheinlich sensitiver erfasst als generische Instrumente. Weitere Belege für einen Nutzen in der Rückfallprävention bzw. für einen Zusatznutzen in der Akuttherapie (untersucht wurde der Vergleich zu Fluoxetin, Paroxetin sowie Escitalopram) liegen nicht vor.

Für Venlafaxin wurde für keinen der untersuchten Parameter zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt beobachtet. Gleiches galt für den Direktvergleich beider Substanzen. Auch hier konnte kein Vorteil für Venlafaxin oder Duloxetin für den Parameter gesundheitsbezogene Lebensqualität gezeigt werden.

Bezogen auf Verbesserungen des sozialen Funktionsniveaus wurde für Duloxetin und Venlafaxin im Vergleich zu Placebo in der Akuttherapie ein Nutzen belegt. Für Duloxetin ergab sich darüber hinaus auch ein Hinweis auf einen Nutzen für die Langzeittherapie zur Rückfallprävention, ein Effekt, der sich für Venlafaxin in der Rezidivprophylaxe nicht beobachten ließ. Belege für einen Zusatznutzen im Vergleich zu anderen Antidepressiva wurden für das soziale Funktionsniveau nicht beobachtet.

### **Ergebnisse zum sozialen Funktionsniveau (SDS) Duloxetin vs. Escitalopram**

In den Stellungnahmen zum Vorbericht wurden die Ergebnisse zum sozialen Funktionsniveau (SDS) für den Vergleich von Duloxetin und Escitalopram kommentiert. Ein potenzieller

Vorteil und damit Zusatznutzen von Escitalopram bzw. geringerer Nutzen von Duloxetin wurde adressiert.

Folgende Ergebnisse für den Vergleich von Duloxetin und Escitalopram hinsichtlich des Parameters SDS sind Abschnitt 5.2.2.8 zu entnehmen:

Die Studie Nierenberg 2007, inklusive ihrer Extensionsphase Pigott 2007, lieferte nur die Aussage, dass die jeweiligen Ergebnisse von Duloxetin gegenüber Placebo oder Escitalopram keine statistisch signifikanten Unterschiede ergaben. Werte wurden nicht berichtet, damit konnte keine Meta-Analyse erfolgen. Wade 2007 war die einzige 6-Monats-Akutstudie, die detailliertere Daten lieferte. Anhand der Skalenwerte zum Studienende zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Escitalopram (niedrigerer Wert zum Studienende) gegenüber Duloxetin. Da sich bezüglich der Relevanz dieses Einzelergebnisses kein Hinweis auf einen Richtwert in der Literatur fand, wäre eine Bewertung über ein statistisches Maß (Cohen's d) notwendig gewesen. Hierzu fehlten jedoch in den vorliegenden Daten zur Studie Angaben zu Streuungsmaßen, sodass die Relevanz des Effekts unsicher blieb.

Der Vergleich von Duloxetin mit Escitalopram zeigte somit keinen Beleg für einen geringeren Nutzen von Duloxetin in der „Kurzzeit“-Akuttherapie. Für die „Langzeit“-Akuttherapie blieb der Zusatznutzen von Duloxetin im Vergleich zu Escitalopram unklar und es zeigte sich ebenfalls kein Beleg für einen geringeren Nutzen.

Die Stellungnehmenden zum Vorbericht beschrieben, dass anhand der Resultate zur SDS von Wade 2007 belegt sei, dass Escitalopram nach 2- und 6-monatiger Behandlung zu signifikant weniger Arbeitsunfähigkeit führe als Duloxetin. Des Weiteren wurde ein statistisch signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen krankheitsbedingten Abwesenheit pro Patient berichtet. Hinsichtlich der krankheitsbedingten Abwesenheit ist anzumerken, dass es sich hierbei nicht um einen für diesen Bericht relevanten Endpunkt handelt und das Resultat somit keine Berücksichtigung finden kann. Bezüglich der SDS kommt der Bericht ja ebenfalls zu dem Ergebnis, dass ein statistisch signifikanter Unterschied für den SDS-Gesamtscore vorlag, auch wenn hierbei nur die Daten nach 6 Monaten betrachtet wurden (zur Rechtfertigung der alleinigen Betrachtung der Daten nach 6 Monaten siehe 6.4.5). Wie unter 6.3.1 beschrieben, bedarf es bei der Interpretation eines statistisch signifikanten Unterschieds auf einer Skala jedoch einer Einschätzung der Relevanz des Effekts. Hierzu lagen keine adäquaten Daten zur SDS bei Wade 2007 vor, sodass auch keine Cohen's-d-Berechnung möglich war. Diese fehlenden Daten wurden auch im Rahmen der Stellungnahmen nicht geliefert, weswegen ein geringerer Nutzen von Duloxetin im Vergleich zu Escitalopram hinsichtlich dieses Parameters für die „Langzeit“-Akuttherapie weiterhin als nicht belegt zu bewerten ist.

#### 6.4.4 Mortalität und Suizidalität

Zur Bewertung der Therapieziele der Verhinderung bzw. Verringerung des Auftretens von Suizidalität bzw. Mortalität wurde für diese Nutzenbewertung die Operationalisierung über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bzw. Todesfälle gewählt. Hierbei wurden für die Suizidalität diejenigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, welche anhand ihres Wortlauts Suizidalität im Sinne von Suiziden, Suizidversuchen und suizidalem Denken etc. als wahrscheinlich erscheinen ließen. Einfache Fälle von Überdosierung ohne Absichtsangabe wurden nicht aufgenommen.

Anhand dieser Definition zeigte sich kein Hinweis oder Beleg für die Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Substanzen bei jedoch unzureichender Datenlage. Dies galt sowohl für die Vergleiche gegenüber Placebo in der Kurz- und Langzeittherapie als auch für die Vergleiche zu aktiven Komparatorwirkstoffklassen und -substanzen und den Direktvergleich. Die für diese Nutzenbewertung angenommene „unzureichende Datenlage“ basiert zunächst darauf, dass die vorliegenden Studien nicht primär auf die Untersuchung der Mortalität oder Suizidalität ausgelegt und aufgrund ihres Designs und der Zahl der eingeschlossenen Patienten auch nur begrenzt dazu geeignet waren. Eine Interpretation der Ergebnisse ist somit in ihrer Aussagekraft limitiert und liefert keine abschließende Klärung bezüglich dieser Parameter.

Um dem Umstand, dass die Studien nicht primär Suizidalität untersuchten und deshalb keine explizite Erfassung suizidaler Episoden vornahmen, zu begegnen, wurde für die Suizidalität in der vorliegenden Nutzenbewertung auf die relativ ergebnissichere Extraktion von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zum Thema zurückgegriffen.

Die Erfassung von Suizidalität ausschließlich über die Dokumentation unerwünschter Ereignisse im Rahmen von klinischen Studien weist jedoch ebenfalls Limitationen auf. Ein Hinweis auf die Komplexität des Themas ergibt sich aus den hierzu durchgeführten Analysen der Zulassungsbehörden. Zwar wurden auch hier Daten aus klinischen Studien verwendet, jedoch z. T. unter aufwendiger Reanalyse der individuellen Patientendaten. In einem Review der Food and Drug Administration (FDA) von 2006 zur Suizidalität bei Kindern wurde beispielsweise bei der Analyse der randomisierten, kontrollierten Studien zu Antidepressiva bei verschiedenen psychiatrischen Störungen folgende Auswertung zu unerwünschten Ereignissen durchgeführt: Nach einer vorgegebenen Stichwortsuche in den Herstellerdatenbanken zu unerwünschten Ereignissen aus diesen Studien erfolgte eine Kategorisierung und Auswertung aller möglicherweise suizidbezogenen unerwünschten Ereignisse inklusive aller schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie Unfälle und Überdosierungen durch ein verblindetes, externes Expertengremium [171,172].

Aufgrund der benannten Limitationen insbesondere für den Zielparameter Suizidalität ist eine belastbare Aussage zur Beleglage eigentlich nicht möglich. Dies wurde auch durch entsprechende Kennzeichnung in den Tabellen zur Beleglage und in den

Ergebniszusammenfassungen deutlich gemacht. Des Weiteren wurde diese Limitation auch im Fazit berücksichtigt. Hier wird beschrieben, dass hinsichtlich der Parameter Mortalität und Suizidalität aufgrund der eingeschränkten Datenlage keine abschließende Aussage möglich ist (siehe Abschnitt 7).

#### **6.4.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Zur Beurteilung des Therapieziels Verringerung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in den Studien, die Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Studienabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen herangezogen. Als weitere relevante Themenbereiche wurden sexuelle Dysfunktion und Bluthochdruck betrachtet.

#### **Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse**

Bezüglich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigte sich für keine der beiden Substanzen ein Schaden gegenüber Placebo bzw. ein größerer oder geringerer Schaden gegenüber den Vergleichssubstanzen in der Akut- und Langzeittherapie. Auch im Direktvergleich wurde kein relevanter Unterschied zwischen Duloxetin und Venlafaxin offenbar.

Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse erbrachten die Studien einen Beleg für einen Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo in der Akuttherapie, nicht jedoch für Venlafaxin. Hinsichtlich dieses Resultats für Venlafaxin ist zu erwähnen, dass qualitativ durchaus ein Trend in Richtung höhere Gesamtraten unerwünschter Ereignisse für die aktive Substanz bestand. Von den 18 Studien, die in diese Analyse gingen, zeigten 7 einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Venlafaxin. Die restlichen 11 Studien erbrachten keine statistisch signifikanten Unterschiede mit jedoch überwiegend numerisch niedrigeren Ereignisraten für Placebo. In der Langzeittherapie zeigten sich für beide Substanzen keine relevanten Unterschiede gegenüber Placebo.

Der Vergleich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zwischen Duloxetin bzw. Venlafaxin und der Wirkstoffklasse der SSRI resultierte in einem Beleg für einen größeren Schaden in der Akuttherapie für die beiden Substanzen, der sich für Venlafaxin auch im Einzelsubstanzvergleich gegenüber Fluoxetin bestätigte. Für Duloxetin blieben die weiteren Einzelsubstanzvergleiche (SSRI) ohne relevanten Unterschied. Für Venlafaxin lag im Vergleich zur Wirkstoffklasse TZA und den Einzelsubstanzen Amitriptylin und Clomipramin ein Beleg für einen geringeren Schaden vor. Ebenfalls ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Venlafaxin ergab sich im Vergleich zu Trazodon. Vergleiche dieser Substanzen gegenüber Duloxetin lagen nicht vor. Der Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin zeigte auch hier keinen relevanten Unterschied zwischen den beiden Therapiealternativen.

Die Studienabbruchraten wegen unerwünschter Ereignisse zeigten für Duloxetin und Venlafaxin einen Beleg für einen Schaden gegenüber Placebo in der Akuttherapie. Auch hier ergab sich in der Langzeittherapie gegenüber Placebo für beide Substanzen kein relevanter Unterschied, der Vergleich zur Wirkstoffklasse SSRI hingegen lieferte in beiden Fällen einen Beleg für einen größeren Schaden in der Akuttherapie. Wiederum wurde dies bei Venlafaxin auch im Einzelsubstanzvergleich gegenüber Fluoxetin bestätigt. Duloxetin erbrachte keine weiteren relevanten Unterschiede im Einzelsubstanzvergleich zu den SSRI. Venlafaxin zeigte zwar keinen relevanten Unterschied zu TZAs und weiteren Einzelsubstanzen, der Vergleich zu Maprotilin erbrachte aber einen Hinweis auf einen geringeren Schaden, der Vergleich zu Agomelatin einen Beleg für einen größeren Schaden von Venlafaxin.

Der Direktvergleich lieferte einen Beleg für einen geringeren Schaden von Venlafaxin gegenüber Duloxetin hinsichtlich der Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Ein Abgleich mit der Literatur ist insofern schwierig, als die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen häufig nur sehr unzureichend oder gar nicht berichtet werden. Dies gilt insbesondere für gepoolte Analysen, die sich für einen Abgleich mit den hier beobachteten Resultaten am ehesten eignen. Dennoch werden zum Teil ähnliche Ergebnisse in der Literatur berichtet. Nemeroff und Kollegen integrierten 34 Venlafaxin-Studien des Herstellers in eine Meta-Analyse und fanden einen statistisch signifikanten Unterschied für die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse gegenüber SSRI [63]. Zum gleichen Ergebnis kamen Bauer und Kollegen in einer kürzlich veröffentlichten Analyse [156]. In dieser Arbeit bestätigte sich auch der Vorteil von Venlafaxin gegenüber TZA hinsichtlich der Abbruchraten. Diese Arbeit von Bauer 2009 wurde auch in den Stellungnahmen zum Vorbericht als Beleg für die vergleichbare Verträglichkeit von Venlafaxin und SSRI herangezogen. Diese Schlussfolgerung kann auf Basis des in der Publikation beschriebenen statistisch signifikanten Nachteils von Venlafaxin hinsichtlich der Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen nicht nachvollzogen werden.

Für Duloxetin wurde im Vergleich zu Placebo ein Unterschied hinsichtlich der Studienabbrecher für Duloxetin in einer Übersichtsarbeit von Frampton und Plosker beschrieben [173]. Zum gleichen Ergebnis kommen Mallinckrodt und Kollegen für eine Duloxetin-Dosis von 60 mg [160].

Insgesamt zeigten sich also für Venlafaxin Nachteile in der Verträglichkeit gegenüber Placebo und SSRI wie Fluoxetin. Im Vergleich zu TZAs hatte Venlafaxin Vorteile. Duloxetin zeigte ebenfalls Nachteile gegenüber Placebo und SSRI. Der Direktvergleich zwischen Duloxetin und Venlafaxin ergab einen Vorteil für Venlafaxin bezüglich der Rate der Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse. Die Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse ist zwar eine relativ grobe Operationalisierung unerwünschter Arzneimittelwirkungen, wird jedoch durchaus als Parameter der relativen Arzneimittelverträglichkeit genutzt [141].

Ein weiterer wichtiger Sicherheitsaspekt ist die von der US-amerikanischen Food and Drug Administration und der britischen Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency beschriebene geringere Überdosierungssicherheit und höhere Toxizität bei Überdosierung von Venlafaxin im Vergleich zu SSRI [174]. Diese ist jedoch nicht Gegenstand dieses Berichts.

Im Rahmen der Stellungnahmen zum Vorbericht wurden insbesondere auch die Resultate zu Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen gegenüber Escitalopram kommentiert.

Die Meta-Analysen zum Vergleich von Duloxetin und Escitalopram für den Parameter Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse („Kurzzeit“- und „Langzeit“-Akutstudien) zeigten eine hohe Heterogenität, sodass kein Gesamtschätzer abgebildet wurde (Abbildung 52 und Abbildung 55). Die Ergebnisse der Einzelstudien lieferten jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied und ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis bei numerisch konsistent kleineren Raten für Escitalopram. Die Effekte blieben damit unklar. Die Stellungnehmenden bemängelten den fehlenden Einschluss der 8-Wochen-Daten der Studie Wade 2007 in die Meta-Analyse der Kurzzeit-Akutstudien [67]. Die Studie Wade 2007 hatte eine Komplettlauzeit von 6 Monaten. Diese Studie wurde dennoch in der Kategorie „Akutstudien“ betrachtet, da es sich bei der angewandten Langzeittherapie nicht um eine Rückfallprävention bei Respondern, sondern um eine Langzeittherapie der kompletten Studienpopulation handelte. Jedoch ist diese Studie im Design von den Akutstudien, die nur eine Laufzeit zwischen 7 und 9 Wochen hatten, abzugrenzen. Dementsprechend ist die Studie mit den Daten zum Studienende nach 6 Monaten in die Analyse eingegangen. Die 8-Wochen-Daten wurden nicht separat berücksichtigt, zum einen, da diese Studie ihren primären Endpunkt nach 6 Monaten hatte, zum anderen, weil die notwendigen Sicherheitsdaten nach 8 Wochen nicht berichtet wurden. Diese Voraussetzungen haben sich auch mit Einreichung der Abbruchraten wegen unerwünschter Ereignisse nach 8 Wochen im Rahmen der Stellungnahmen nicht geändert, da es sich hier nur um selektive Berichterstattung von Sicherheitsdaten handelt. Die Stellungnehmenden berechneten die Meta-Analyse der Kurzzeit-Akutstudien unter Hinzunahme der 8-Wochen-Daten von Wade neu und kamen zu einem Resultat, welches nach den Kriterien des vorliegenden Berichts ebenfalls zu heterogen gewesen wäre, um einen Gesamtschätzer abzubilden. Diese Analyse kommt damit zum gleichen Ergebnis wie die Analyse ohne Wade 2007. Zusammenfassend ergaben sich keine Änderungen im Bericht.

Der Vergleich von Venlafaxin und Escitalopram war ebenfalls zu heterogen, um einen Gesamtschätzer abzubilden. Es zeigten sich numerische Vorteile von Escitalopram bei jeweils einem statistisch signifikanten bzw. nicht statistisch signifikanten Resultat, weshalb der Effekt auch hier unklar blieb (Abbildung 145). Hierbei waren beide Studien zum Escitalopramvergleich für Venlafaxin, bezogen auf die zugelassene Höchstdosierung, relativ niedriger dosiert. Die Stellungnehmenden bezogen sich in der Kritik dieses Resultats ebenfalls auf die Dosierung der beiden Studien und schlussfolgerten, dass Venlafaxin in einer



Studie in der Höchstdosis und damit hoch genug dosiert gewesen sei, um als SNRI zu wirken (225 mg, statistisch signifikanter Vorteil für Escitalopram), in der anderen Studie jedoch eine hierfür zu niedrige Dosierung vorgelegen habe (150 mg, kein statistisch signifikanter Vorteil für Escitalopram). Das Fazit sollte daher geteilt werden und die verschiedenen Dosisstufen von Venlafaxin abbilden. Es ist anzumerken, dass Venlafaxin in beiden Studien relativ niedriger dosiert war als Escitalopram und in keinem Fall in der Höchstdosis gegeben wurde, die bei 375 mg liegt. Somit ist der in der Stellungnahme benannte Unterschied zwischen den Dosierungen zu relativieren. Ein geteiltes Fazit ist auf Basis dieses Dosisunterschieds im unteren bis mittleren Dosierungsbereich von Venlafaxin nicht gerechtfertigt. Es ergaben sich keine Änderungen des Berichts.

### **Sexuelle Dysfunktion und Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck**

Bei spontan berichteten sexuellen Funktionsstörungen ist von einer deutlichen Unterschätzung der wahren Häufigkeit auszugehen [79], weshalb eine systematische Erfassung notwendig ist. Daher wurde dieser Zielparameter für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich anhand von Skalentaten zur expliziten Erfassung sexueller Dysfunktion bewertet.

Im Bereich kardiovaskulärer Parameter wurden in den meisten Studien Blutdruckparameter, die Herzfrequenz und in einigen Studien EKG-Auffälligkeiten wie die korrigierte QT-Zeit berichtet. Auch hier sollte eine systematische Erfassung zur Einschätzung des Bluthochdruckrisikos erfolgen, weshalb nur eine Auswertung von solchen Bluthochdruckfällen durchgeführt wurde, die mit einer in den jeweiligen Studien vorgegebenen Definition erhoben wurden.

Bezüglich der Ergebnisse für beide Zielparameter kann kurz zusammengefasst werden, dass weder für Duloxetin noch für Venlafaxin ein Beleg für einen Schaden im Vergleich zu Placebo oder einen größeren bzw. geringeren Schaden im Vergleich zu einem aktiven Komparator erbracht wurde. Der Direktvergleich ergab keine Unterschiede zwischen Duloxetin und Venlafaxin. Die jeweils verfügbaren Daten gegenüber verschiedenen Komparatoren waren hierbei für Duloxetin zahlreicher vorhanden als für Venlafaxin.

Bei der Interpretation der Ergebnisse zum Bluthochdruck ist zu beachten, dass die vorliegenden Studien nicht primär auf dessen Untersuchung ausgelegt waren. Zwar ist mit dem Parameter „Bluthochdruckfälle anhand einer vorgegebenen Definition“ eine relative Standardisierung und damit eine höhere Ergebnissicherheit angestrebt worden, die Evaluation der Ergebnisse war trotzdem unter Beachtung der Limitationen der verfügbaren Studien durchzuführen. Dies führte bezogen auf die Beleglage zur Einschränkung „unzureichende Datenlage“, wonach die beobachteten Resultate nicht als abschließende Klärung bezüglich der Zielgrößen zu verstehen sind.

Die beschriebenen Ergebnisse zu sexueller Dysfunktion und Bluthochdruck stehen zum Teil

im Widerspruch zu der Tatsache, dass medikamentöse antidepressive Therapie eigentlich mit unerwünschten Ereignissen in diesen Bereichen in Verbindung gebracht wird. Hierzu finden sich auch Hinweise in der Literatur [79,173,175]. Eine mögliche Ursache für diese Divergenz könnte in der für diese Nutzenbewertung durchgeführten, ausschließlichen Betrachtung von Skalen zu sexueller Dysfunktion und vordefinierten Bluthochdruckfällen liegen. Hiermit wurde nur ein kleiner Ausschnitt der potenziell signalgebenden Parameter betrachtet. Dies erfolgte jedoch aus Gründen der Ergebnissicherheit und in Ermangelung detaillierter einzelner Patientendaten z. B. zu unerwünschten Ereignissen.

Diese Datenbasis muss auch bei der Diskussion der zu diesem Punkt eingegangenen Stellungnahmen zum Vorbericht berücksichtigt werden. Die Stellungnehmenden wiesen auf Unterschiede zwischen Duloxetin und Venlafaxin bezüglich kardiovaskulärer Parameter hin, die auf Basis der Daten der vorliegenden Nutzenbewertung nicht sichtbar wurden [167,176,177]. Die benannten Publikationen legen zum Teil eine gute kardiovaskuläre Verträglichkeit von Duloxetin bzw. kardiovaskuläre Risiken von Venlafaxin nahe, verwenden aber hierzu verschiedene Parameter und Krankheitsbilder, die in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht betrachtet wurden. Ursachen für die Ergebnisunterschiede zum vorliegenden Bericht könnten in den bereits oben beschriebenen Datenbeschränkungen der vorliegenden Nutzenbewertung liegen, die jedoch aus Gründen der Ergebnissicherheit gewählt wurden.

Ein weiterer Nachtrag aus dem Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht betrifft eine gepoolte Analyse zum Thema sexuelle Dysfunktion. Delgado und Kollegen untersuchten ASEX-Daten der auch im vorliegenden Bericht enthaltenen 4 Studien zum Vergleich von Duloxetin, Paroxetin und Placebo. In einer Subgruppe von Patienten (Patienten ohne sexuelle Dysfunktion bei Studienbeginn) wurde ein statistisch signifikanter Vorteil von Duloxetin gegenüber Paroxetin ermittelt [178]. Ein maßgeblicher Unterschied zum vorliegenden Bericht war hierbei, neben der verwendeten Subgruppe von Patienten, der Einschluss von mit 40 mg Duloxetin dosierten Patienten – eine Dosierung, welche nach deutschem Zulassungsstatus als unterdosiert anzusehen ist. Die Analyse ist damit für die Nutzenbewertung nicht relevant.

### **Berücksichtigung eines differenziellen Nebenwirkungsprofils**

Hinsichtlich der Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen merkten einige Stellungnahmen zum Vorbericht an, dass eine spezifische Analyse einzelner Nebenwirkungen und nicht nur eine Beschränkung auf Gesamtraten unerwünschter Ereignisse erfolgen sollte. Als zentrales Argument hierfür wurde die Relevanz des differenziellen Nebenwirkungsprofils für die Therapieauswahl genannt.

Der vorliegende Bericht verwendete als Zielgrößen für die Analyse unerwünschter Arzneimittelwirkungen die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und die Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Darüber hinaus war es das Ziel, soweit möglich, auch spezifische, relevante einzelne

unerwünschte Ereignisse zu untersuchen. Dies erfolgte im vorliegenden Bericht für die Themenkomplexe Mortalität, Suizidalität, sexuelle Dysfunktion und Bluthochdruck. In der mündlichen Erörterung der Stellungnahmen wurde die Frage nach relevanten potenziellen Nebenwirkungen einer Arzneimitteltherapie der Depression diskutiert. Neben den bereits genannten und im Bericht berücksichtigten Themen wurden hierbei hauptsächlich einzelne Nebenwirkungen verschiedener Organsysteme benannt (z. B. Delir, Tremor, Übelkeit), aber auch relevante Arzneimittelinteraktionen (z. B. Wirkverlust von Tamoxifen durch Einfluss von Antidepressiva auf Cytochrom-P450 2D6). Des Weiteren erfolgte eine Diskussion zur Unterscheidung „klinisch relevanter“ (für den Arzt) und „patientenrelevanter“ Ereignisse, zwischen denen ein Unterschied bestehen könne.

Ziel des IQWiG ist es, patientenrelevante Endpunkte zu untersuchen. Im Bereich unerwünschter Arzneimittelwirkungen kann diese Patientenrelevanz durch die Schwere der unerwünschten Arzneimittelwirkung entstehen (SUE-Gesamtraten, Suizidalität, Mortalität). Darüber hinaus liegt nahe, dass unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen, für Patienten relevant sind, da der Patient (oder der Arzt) nicht bereit ist, nach Auftreten dieser Ereignisse die Therapie fortzuführen. Die Analyse des Berichts erfasst damit wesentliche Teile patientenrelevanter Schadensaspekte.

Ziel dieser Bewertungsmethodik ist nicht die Charakterisierung des detaillierten Sicherheitsprofils der einzelnen Substanzen. Dies wäre u. a. aufgrund der verfügbaren Datenbasis gar nicht möglich. Vielmehr ist es die prioritäre Aufgabe des Berichts, relevante Sicherheitsunterschiede herauszuarbeiten und hierzu geeignete Parameter heranzuziehen. Der Betrachtung von Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen kommt hierbei besondere Bedeutung zu, da sie als gute Näherung für patientenrelevante Sicherheitsunterschiede gelten können.

Es verbleibt die Frage, inwiefern die betrachteten Parameter des vorliegenden Berichts ausreichend sind. Hierzu liefern Herangehensweisen anderer Organisationen Hinweise. Das britische National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) betrachtet in der Guideline zur Depression Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und Therapieabbrüche [167]. Die amerikanische Agency for Healthcare Research an Quality (AHRQ) untersucht in ihrem HTA-Bericht zusätzlich zu Gesamtraten auch mehrere einzelne Nebenwirkungen separat, betont aber zusammenfassend, dass die in diesen einzelnen Nebenwirkungen gefundenen Differenzen nicht zu einem Unterschied in den Therapieabbrüchen geführt hätten [148]. Die Aussage kann als weiterer Hinweis auf die Relevanz dieses Parameters gewertet werden.

Hinsichtlich der Auswahl relevanter Themen, zusätzlich zu den Gesamtraten (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse und den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse, werden die in diesem Bericht ausgewählten Parameter Mortalität,

Suizidalität, sexuelle Dysfunktion und Bluthochdruck beispielsweise auch von der EMEA-Guideline zu Depression genannt [54].

Zusammenfassend werden die Vorgehensweise und die Auswahl der Operationalisierungen zur Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen als adäquat und ausreichend betrachtet. Eine Änderung des Berichts erfolgte nicht.

#### **6.4.6 Subgruppen**

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Kriterien zur Operationalisierung von Subgruppen anhand ihrer Ergebnissicherheit und Vergleichbarkeit ausgewählt. Es erfolgte eine Untersuchung der antidepressiven Wirkung (Nutzen / Zusatznutzen) und der unerwünschten Ereignisse (größerer / geringerer Schaden) in Bezug auf die Subgruppen. Die Analysen im Rahmen der Schadensbewertung wurden hierbei auf die Subgruppen Geschlecht, Alter und Dosis beschränkt. Bei der Durchführung der Analysen wurde zunächst im Rahmen einer Meta-Regression ein Test auf Interaktion zwischen Kovariable und Effektstärke durchgeführt. Bei einem statistisch signifikanten Interaktionstest wurden getrennte Meta-Analysen für die betrachteten Subgruppen durchgeführt.

Im Folgenden werden nur besonders relevante Subgruppenresultate herausgehoben und diskutiert. Eine komplette Übersicht der Subgruppenergebnisse ist den jeweiligen Ergebniskapiteln zu entnehmen. Es ist vorab zu erwähnen, dass keine Subgruppenanalysen für den Direktvergleich durchgeführt werden konnten, weshalb hier auch keine Resultate zum Direktvergleich referenziert werden können.

## **Bewertung der Subgruppenergebnisse zum Schweregrad**

Aktuelle Diskussionen haben die Effektivität medikamentöser antidepressiver Therapie im Vergleich zu Placebo insbesondere bei Patienten mit leichterem Anfangsschweregrad infrage gestellt [128].

Zur Untersuchung des Einflusses des Schweregrads der Erkrankung auf den Behandlungseffekt wurde mittels Meta-Regression der Zusammenhang zwischen Schweregrad und Behandlungseffekt untersucht. Als Maß für den Schweregrad der Erkrankung der Patienten in den einzelnen Studien wurde dabei der mittlere Score der in den Studien eingesetzten Depressionsskalen zu Studienbeginn verwendet. Um unterschiedliche Skalen im Rahmen einer Meta-Regressionsanalyse berücksichtigen zu können, wurden die mittleren Werte der Depressionsskalen zu Studienbeginn als Prozent der maximal erreichbaren Skalenpunktzahl der verwendeten Skala dargestellt und gegen den jeweiligen Effekt für Ansprechen und Depressionsskalen-Gesamtscore aufgetragen. Zusätzlich wurden Daten herangezogen, welche in den eingeschlossenen Studien stratifiziert nach Schweregrad berichtet wurden.

Im Vergleich von Duloxetin und Placebo zeigte sich für keinen untersuchten Parameter (Remission, Ansprechen, Depressionsskalen-Gesamtscore) eine Interaktion zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem Behandlungseffekt. Auch stratifizierte Daten aus einzelnen Studien zeigten hier keine statistisch signifikante Interaktion. Im Vergleich von Venlafaxin und Placebo sowie der Wirkstoffklasse TZA zeigte sich ebenfalls für keinen untersuchten Parameter (Ansprechen, Depressionsskalen-Gesamtscore) eine Interaktion zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem Behandlungseffekt. Eine Meta-Regression auf Basis stratifizierter Studiendaten im Vergleich von Venlafaxin und Placebo bzw. Bupropion ergab ebenfalls kein statistisch signifikantes Resultat.

Im Vergleich von Duloxetin bzw. Venlafaxin mit der Wirkstoffklasse SSRI zeigte sich dagegen jeweils eine statistisch signifikante Interaktion zwischen dem mittleren Schweregrad der Depression der Studienpopulation und dem Behandlungseffekt für einzelne Parameter (Duloxetin: Remission und Ansprechen, Venlafaxin: Ansprechen). Die vorhandenen stratifizierten Studiendaten zu Duloxetin zeigten hier keine statistisch signifikante Interaktion.

Die Interaktionen wurden mithilfe von Meta-Analysen in den Subgruppen-Studienpools weiter untersucht. Für Duloxetin ergaben sich in den beiden Subpools nach Schweregrad für Remission und Ansprechen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Duloxetin und SSRI. Für Venlafaxin zeigte sich im Subpool der Studien mit geringerer prozentualer Erkrankungsschwere kein statistisch signifikanter Unterschied für das Ansprechen zwischen Venlafaxin und SSRI. Im Gegensatz hierzu erbrachte die Analyse des Ansprechens für den Subpool der schwerer erkrankten Studienpopulation einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Venlafaxin gegenüber SSRI.

Bei der Interpretation dieses Ergebnisses ist zu beachten, dass die durchschnittliche Erkrankungsschwere der Studienpopulationen für Duloxetin generell in einem sehr engen Bereich lag (34 bis 41 % des Maximalscores). Betrachtet man die „realen“ HAMD-Werte zu Studienbeginn, so lagen alle Studien mit ihren Mittelwerten zu Studienbeginn im Bereich einer mittelschweren Depression. Für Venlafaxin lagen eher höhere Schweregrade bei Studienbeginn vor. Die Interpretation der Relevanz des statistisch signifikanten Ergebnisses für diese Substanz gegenüber SSRI bei schwerer Erkrankten ist jedoch im Kontext weiterer Resultate vorzunehmen. Zunächst handelte es sich hier lediglich um den Parameter Ansprechen, eine Reproduktion der Interaktion wurde im Depressionsskalen-Gesamtscore nicht beobachtet. Des Weiteren handelte es sich bei der Unterteilung der Studien in Schweregradkategorien um eine Einteilung anhand von Mittelwerten über die gesamte Studienpopulation. Aussagekräftigere Daten, stratifiziert nach Schweregrad, ließen sich in 2 SSRI-kontrollierten Studien extrahieren. Hier wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Venlafaxin und Sertralin sowie zwischen Venlafaxin, Fluoxetin und Placebo berichtet bei allerdings relativ niedrigen Patientenzahlen.

Die Datenlage bezüglich einer relevanten Interaktion im Sinne eines Zusatznutzens von Venlafaxin gegenüber SSRI ausschließlich bei Patienten mit höherer Erkrankungsschwere ist somit nicht eindeutig. Es lag zwar eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Schweregrad der Depression vor und die Meta-Analysen in den Studienpools nach Schweregrad zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für Venlafaxin ausschließlich innerhalb der Pools der schwerer erkrankten Patienten. Gleichzeitig ist die Aussagekraft dieser Analysen aber begrenzt, da die Unterteilung in die Schweregrad-Subgruppen nicht auf Basis individueller Patientendaten, sondern ausgehend von Mittelwerten der Studienpopulationen vorgenommen wurde. Die Ergebnisse werden deshalb nicht als Beleg, sondern als ein Hinweis darauf gewertet, dass der Zusatznutzen von Venlafaxin eher für Patienten mit höherem Schweregrad der Depression gilt als für Patienten mit niedrigerem Schweregrad.

Für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo bzw. TZA und Bupropion ergab sich kein Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen Schweregrad und Behandlungseffekt. Daten einer Studie zum Vergleich von Venlafaxin und Agomelatin bei höherer Erkrankungsschwere lieferten kein vom Ergebnis der Gesamtpopulation abweichendes Resultat und damit ebenfalls keinen Hinweis auf eine relevante Interaktion. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt für den Vergleich von Venlafaxin mit diesen Substanzen gilt damit für alle untersuchten Schweregrade.

Im Abgleich zur Literatur hat sich in der vorliegenden Nutzenbewertung die von einigen Autoren beobachtete Interaktion zwischen dem Schweregrad und der Effektstärke gegenüber Placebo nicht bestätigt [128,179]. Während Kirsch und Kollegen hierbei nur bei höherem Schweregrad einen relevanten antidepressiven Effekt beschreiben (zusammengefasste Daten zu Fluoxetin, Venlafaxin, Nefazodon und Paroxetin), berichten Shelton und Kollegen für den

Vergleich von Duloxetin und Placebo zumindest statistisch signifikante Vorteile in relevanten Parametern für alle Schweregrade, bei jedoch steigenden Effektstärken mit höherem Schweregrad.

Ebenfalls zu Duloxetin findet sich eine Publikation, in der Duloxetin statistisch signifikante Vorteile gegenüber SSRI bei höherem Schweregrad aufwies. Dieser Effekt lag jedoch nach Korrektur für einen relativen Dosisunterschied nicht mehr vor [153]. Thase und Kollegen berichten in einer Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten ein ähnliches Resultat (statistisch signifikanter Unterschied zwischen Duloxetin und den gepoolten SSRI Fluoxetin und Paroxetin für die Remission bei höherem Schweregrad) [154]. Diese Publikation wurde auch in den Stellungnahmen zum Vorbericht benannt. Das Ergebnis von Thase und Kollegen wurde als Widerspruch zu den Resultaten der vorliegenden Nutzenbewertung gesehen (kein Zusatznutzen von Duloxetin gegenüber SSRI, weder im Gesamtpool noch in den durchgeführten Analysen zu höherem und niedrigerem Schweregrad). Wie viele weitere gepoolte Analysen wurde auch die Arbeit von Thase dahin gehend überprüft, ob sie die Kriterien für eine Aufnahme der Daten in die Nutzenbewertung erfüllt (siehe Abschnitt 6.5.4.1). Das war nicht möglich, weil der Studienpool von Thase et al. nicht vollständig war. Es fehlten 3 Studien zum Vergleich der Remissionsraten zwischen Duloxetin und SSRI. Es bleibt unklar, ob das von der Nutzenbewertung abweichende Ergebnis von Thase et al. durch den unvollständigen Studienpool oder durch die von der Nutzenbewertung abweichende Analyse (Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten vs. Meta-Analyse auf Basis von Gruppenmittelwerten) zustande kam.

Die bisher diskutierten Publikationen befassen sich mit Duloxetin. Auch zum Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und dem Effekt von Venlafaxin liegen Publikationen vor. Die vorliegende Nutzenbewertung hat im Gesamtpool aller Patienten einen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber den SSRI im Ansprechen ergeben. Dieser Effekt scheint hauptsächlich durch Patienten mit höherer Erkrankungsschwere getriggert zu sein.

In diesem Zusammenhang interessante Resultate liefert eine während des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht zitierte aktuelle Arbeit von Schmitt und Kollegen.

Anhand von 31 eingeschlossenen Studien untersuchten die Autoren die Remission für Patienten unterschiedlicher Schweregrade (Cut-off: über / unter 25 und über / unter 30 auf der HAMD-17). Der Vergleich von Venlafaxin und SSRI erbrachte durchweg statistisch signifikante Vorteile für Venlafaxin unabhängig vom Schweregrad, jedoch zeigten sich größere Effekte bei höherer Erkrankungsschwere [180].

Im Abgleich mit der vorliegenden Nutzenbewertung sind einige Aspekte zu berücksichtigen. Im Gegensatz zu der Arbeit von Schmitt et al. wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Remission kein Unterschied zwischen Venlafaxin und den SSRI ermittelt. In der Nutzenbewertung gab es jedoch für das Ansprechen Hinweise, dass Venlafaxin im Vergleich

zu den SSRI einen Zusatznutzen hat, der eher bei Patienten mit höherem Schweregrad beobachtet wurde. Zusammenfassend könnte man sehr verallgemeinernd schließen, dass Venlafaxin Vorteile gegenüber SSRI in der antidepressiven Wirkung hat, welche möglicherweise deutlicher bei höheren Schweregraden bestehen. Dies würde sich mit den Ergebnissen von Schmitt und Kollegen decken.

Die dennoch vorhandene Diskrepanz hinsichtlich des Endpunkts Remission kann durch den abweichenden Studienpool erklärt werden. Schmitt und Kollegen griffen auf den bereits unter 6.4.1 beschriebenen Studienpool von Nemeroff [63] zurück. So enthielt die Analyse einige Studien, welche im vorliegenden Bericht aus verschiedenen Gründen ausgeschlossen wurden oder für die nicht die entsprechenden Daten vorlagen. Aus diesen Gründen (kein den Kriterien des Berichts genügender Datenpool) können die Resultate der Arbeit von Schmitt und Kollegen auch keinen Eingang in den vorliegenden Bericht finden bzw. das Fazit beeinflussen.

Gleiches gilt für die ebenfalls zum Thema Schweregrad in den Stellungnahmen zitierte Arbeit von Schmitt 2008 zum Parameter Arbeitsfähigkeit [181]. Die Autoren verwendeten den gleichen – und damit nicht den Berichtskriterien entsprechenden – Datenpool wie in der im vorangehenden Absatz besprochenen Textstelle [180]. Zudem untersuchten sie den Einfluss von Venlafaxin und SSRI auf Item 7 der HAMD-Skala, als Näherung an das Konzept der Arbeitsfähigkeit, und somit einen nach den Kriterien dieses Berichts nicht relevanten Zielparameter. Diese Schwäche (Abbildung der Arbeitsfähigkeit durch ein HAMD-Item anstelle der Verwendung eines für die direkte Messung dieses Parameters entwickelten Instruments) wird von den Autoren auch in der Diskussion des zitierten Papiers eingeräumt. Aufgrund dieser Limitation des Untersuchungsansatzes werden die erzielten Ergebnisse hier nicht näher erläutert. Aus Gründen des abweichenden Datenpools und des für diesen Bericht nicht relevanten Parameters konnten die Ergebnisse keinen Eingang in den Bericht finden.

Zusammenfassend sollten die für diesen Bericht erzielten Subgruppenresultate zum Schweregrad im Kontext der Limitationen der angewandten Methode interpretiert werden. Die Aussagekraft der Analysen war sehr begrenzt, da die Unterteilung in die Schweregrad-Subgruppen nicht auf Basis individueller Patientendaten, sondern ausgehend von Mittelwerten der Studienpopulationen vorgenommen wurde. Einige Veröffentlichungen, z. T. auf Basis von individuellen Patientendaten, kommen zu abweichenden Resultaten, bilden aber den im vorliegenden Bericht verwendeten Studienpool auch nicht adäquat ab. Anhand der bestehenden Datenlage ist dieser Sachverhalt nicht abschließend zu beurteilen und weitere Untersuchungen sind wünschenswert.

### **Bewertung der Subgruppenergebnisse zum Alter**

Für eine Subgruppenanalyse nach Alter wurden Studien herangezogen, die sich ausschließlich mit einer bestimmten Altersgruppe beschäftigten und somit als Gesamtstudie in die Analyse eingehen konnten. Außerdem konnten Subgruppenanalysen einzelner Studien eingehen, die



eine Stratifizierung nach Alter in ältere und jüngere Patienten (älter oder jünger als 65 oder 60 Jahre) vornahmen.

Im Duloxetin-Studienpool gab es 3 Studien, die ausschließlich jüngere Patienten einschlossen, und eine Studie mit Patienten  $\geq 65$  Jahre. Relevante Subgruppenanalysen einzelner Studien waren nicht vorhanden. Aufgrund der homogenen Datenlage in den allgemeinen Meta-Analysen zur antidepressiven Wirkung (inklusive der o. g. Studien mit speziellen Altersdaten) wurde für diesen Aspekt von einer separaten Analyse zum Alterseffekt abgesehen. Es gab keinen Hinweis für eine maßgebliche Abweichung in Bezug auf die antidepressive Wirkung bei älteren Patienten. Die anhand der Resultate der allgemeinen Meta-Analysen zur antidepressiven Wirkung getroffenen Aussagen (Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo gegeben) sind demnach auch für ältere Patienten gültig, basierend auf den Daten einer Studie [70].

Hinsichtlich der allgemeinen Meta-Analyse zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen ergab sich ein Unterschied zwischen dem Resultat der Studie mit älteren Patienten (Raskin 2007) und dem Gesamtergebnis der Analyse (Duloxetin vs. Placebo). Während die Gesamtanalyse einen statistisch signifikanten Nachteil von Duloxetin gegenüber Placebo erbrachte, zeigte sich für die Studie mit älteren Patienten kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Interaktionstest zwischen Studien mit jüngeren und Studien mit älteren Patienten für den Vergleich von Duloxetin und Placebo (Parameter: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse) ergab allerdings kein statistisch signifikantes Resultat. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gilt damit für die in den Studien behandelten jüngeren Patienten ebenso wie für die älteren Patienten.

Für Venlafaxin enthielt der Studienpool 16 Studien, die ausschließlich jüngere Patienten einschlossen, und 7 Studien mit Patienten  $\geq 60$  bzw. 65 Jahre. Relevante Subgruppenanalysen einzelner Studien waren nicht vorhanden. Die Meta-Regressionen für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo, TZA sowie SSRI ergaben keine statistisch signifikanten Interaktionen zwischen Behandlungseffekt und Alter für Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Gleiches galt für den Vergleich von Venlafaxin und SSRI für die Ansprechrate. Für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo sowie TZA zeigten sich statistisch signifikante Interaktionen für die Ansprechrate. Eine Überprüfung dieser Effekte anhand von Meta-Analysen ergab für den Vergleich von Venlafaxin und TZA für beide Subpools (jüngere und ältere Patienten) keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Parameter Ansprechen. Der Vergleich zu Placebo zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Venlafaxin für die jüngere Population, während für den Subpool der älteren Studienpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet wurde.

Dieses Ergebnis widerspricht beispielsweise einer Meta-Analyse von Pinquart und Kollegen die in einem Vergleich von Pharmako- und Psychotherapie bei älteren depressiven Patienten moderate bis große Effektstärken gegenüber Placebo attestierten [182]. Demgegenüber steht

jedoch eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse von Nelson und Kollegen. Die Autoren berichteten Daten zum Vergleich verschiedener Antidepressiva und Placebo in einer älteren Patientenpopulation. Sie schlussfolgerten, dass Antidepressiva der zweiten Generation eine Überlegenheit gegenüber Placebo in der Behandlung der Depression im Alter hätten, die Größe des Effekts sei jedoch relativ klein [183]. Im Vergleich zur vorliegenden Nutzenbewertung ist anzumerken, dass die beiden zitierten Resultate auf gepoolten Daten zu verschiedenen Medikamenten beruhen und eine Vergleichbarkeit damit limitiert ist.

Die Resultate des vorliegenden Berichts hinsichtlich der antidepressiven Wirkung von Venlafaxin gegenüber Placebo bei älteren Patienten (kein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo für die Änderung der depressiven Symptomatik) wurden auch in den Stellungnahmen zum Vorbericht adressiert. Es wurde angemerkt, dass dieses Resultat lediglich auf 2 Studien beruhe und damit eine apodiktische Aussage nicht zulässig sei. Außerdem wurde die Vollständigkeit der Evidenz infrage gestellt und es wurden Zulassungsdaten zu Venlafaxin, stratifiziert nach Alter, beigefügt. Das Ergebnis dieser eingereichten Daten zeigte keine Interaktion zwischen Alter und Effekt für den HAMD-Score nach 6 Wochen. Außerdem wurde kein signifikanter Unterschied für die Response zwischen den Altersgruppen berichtet (Einteilung  $\geq 65$  Jahre und  $< 65$  Jahre). Hierbei konnten nur für die Darstellung der Interaktionen im HAMD-Score Patientenzahlen nachvollzogen werden, anhand derer die Gruppe der Älteren lediglich 20 Patienten im Venlafaxinpool beinhaltete. Im Vergleich zu der für diesen Bericht vorliegenden Datenbasis von 2 Studien und 44 älteren Patienten unter Venlafaxin erscheinen die Schlussfolgerungen des Berichts immer noch gerechtfertigt. Hinsichtlich des Arguments der Zulässigkeit der Schlussfolgerungen wird auf die Methoden des Instituts verwiesen, welche beschreiben, dass in der Regel an die Aussage eines „Belegs“ die Anforderung zu stellen ist, dass eine Meta-Analyse von Studien mit endpunktbezogen geringer Ergebnisunsicherheit einen entsprechenden statistisch signifikanten Effekt zeigt [184]. Eben dies ist, wie in Abbildung 159 dargestellt, nicht erfolgt, weswegen kein Beleg für einen Nutzen vorliegt.

Zusammenfassend zeigte sich in der Akuttherapie der Depression ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo bei jüngeren Patienten. Für die Therapie älterer Patienten ergab sich kein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo. Außerdem zeigte sich in der Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber TZA für beide Altersgruppen. Für den Vergleich von Venlafaxin und SSRI für die antidepressive Wirkung ergab sich kein Hinweis auf eine relevante Interaktion. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gegenüber diesen Substanzen gilt damit für alle untersuchten Altersklassen.

Im Bereich unerwünschter Ereignisse ergab sich für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo, SSRI bzw. TZA kein Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen Alter und Behandlungseffekt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gegenüber diesen Substanzen gilt damit für alle untersuchten Altersklassen.

#### **6.4.7 Offene Forschungsfragen**

Wie unter 6.2 beschrieben kann sowohl für Duloxetin als auch für Venlafaxin innerhalb dieser Nutzenbewertung von einer breiten Datenbasis ausgegangen werden. Beide Substanzen sind in großen Studien hoher Qualität hinsichtlich verschiedener Endpunkte untersucht worden, sodass in vielen Themenbereichen des antidepressiven Nutzens valide Schlussfolgerungen möglich sind.

Dennoch werden anhand der diesem Bericht zugrunde liegenden ausführlichen Recherche auch Themenbereiche offenbar, zu denen noch keine oder nur wenige Daten vorliegen. Wünschenswert wären z. B. weitere Studien mit älteren Patienten sowie therapieresistenten Patienten mit Duloxetin. Die Datenbasis zu diesen Themen war für Venlafaxin besser. Zusätzlich fehlen Vergleiche von Duloxetin mit Substanzen, die nicht der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) angehören. Für trizyklische Antidepressiva liegen beispielsweise keine Studien vor.

In den Stellungnahmen zum Vorbericht wurde die Forderung nach Studien zum Vergleich von Duloxetin und TZA dahin gehend kritisiert, dass unklar sei, was aus diesem Vergleich für zusätzliche Schlussfolgerungen gezogen werden sollten. Es wurde angemerkt, dass die Wirksamkeit von Duloxetin eindeutig belegt und nur eine erneute Bestätigung der Verträglichkeitsnachteile der Trizyklika zu erwarten sei. Patienten im Rahmen einer klinischen Studie diesem erhöhten Risiko auszusetzen sei nicht gerechtfertigt.

Es ist richtig, dass TZA unter Umständen Verträglichkeitsnachteile mit sich bringen. Dies ist ja auch den Resultaten des vorliegenden Berichts teilweise zu entnehmen (unerwünschte Ereignisse, Vergleich Venlafaxin vs. TZA). Ebenfalls ist nahe liegend, dass die Wirksamkeit von Duloxetin als belegt gelten kann, da diese Substanz eine arzneimittelrechtliche Zulassung hat.

Ziel dieses Berichts ist die Nutzenbewertung von Duloxetin sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber aktiven Komparatoren. Hierbei soll anhand der Methode einer systematischen Übersicht die vorliegende Evidenz für Duloxetin zu für die entsprechende Indikation zur Verfügung stehende Behandlungsalternativen in Relation gesetzt werden. Hierbei werden einzelne Studien, auf denen die o. g. Schlüsse der Stellungnehmenden zu Verträglichkeit und Wirksamkeit basieren dürften, zusammengefasst. Hierdurch kann ein umfassenderes Bild des Stellenwerts eines Wirkstoffs entstehen, welches über die Anforderungen einer Arzneimittelzulassung hinausgeht und Versorgungsrelevanz entfalten kann. In diesem Kontext ist die Forderung nach Vergleichsstudien zu Duloxetin und TZA zu sehen. Die von den Stellungnehmenden aufgestellten Hypothesen zur vergleichenden Verträglichkeit von TZA und Duloxetin müssten zunächst einmal im direkten Vergleich bewiesen werden. Indirekte Schlüsse ohne vorliegende direkte Evidenz sind hierbei nicht zielführend. Hinzu kommt, dass TZA im klinischen Alltag offensichtlich durchaus eine gebräuchliche Therapieoption darstellen und in vielen Empfehlungen und Leitlinien (auch gleichrangig mit

SSRI) als geeignete Behandlungsoption benannt werden [167,185]. Es kann somit durchaus als notwendig erachtet werden, dass eine neue Substanz, die den Anspruch einer First-Line-Therapie erhebt, Daten zum Vergleich mit diesen gängigen Komparatoren vorlegt. In diesem Zusammenhang sei ebenfalls erwähnt, dass die Datenbasis für den Vergleich von Venlafaxin und TZA zwar besser, jedoch in Relation zur Datenbasis gegenüber SSRI ebenfalls begrenzt war. Es wäre insgesamt wünschenswert, bestehende Therapieoptionen und -standards in der Komparatorauswahl der Arzneimittelforschung mehr abgebildet zu sehen.

Weiterer Forschungsbedarf besteht in der Identifikation von solchen Patienten mit einer Depression, die von einer Behandlung mit Duloxetin oder Venlafaxin profitieren könnten. Hier ist insbesondere die Untersuchung differenzieller Wirkungen nach dem Schweregrad der Depression im Vergleich zu SSRI zu nennen. Auch die Untersuchung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist in vielen Bereichen unzureichend. Primäre Endpunkte zu arzneimittelsicherheitsrelevanten Themen anhand einer ergebnissicheren, validen Operationalisierung wären hier sicher wünschenswert. Dies wäre auch insofern von Relevanz, als gerade solche Effekte bei geringen Wirksamkeitsunterschieden zwischen Antidepressiva therapieentscheidend sind.

In etlichen Studien wurde die spezifische Wirksamkeit der Substanzen Venlafaxin und Duloxetin in Bezug auf Einzel- oder Begleitsymptome wie Schmerz, Angst etc. mittels Skalen evaluiert. Wie oben beschrieben, erbrachte die Untersuchung einer Fülle dieser Symptome für diese Nutzenbewertung ein sehr ernüchterndes Ergebnis. Lediglich für die Veränderung von Angstsymptomen konnte ein Vorteil von Venlafaxin gegenüber Placebo nachgewiesen werden. Für keinen weiteren aktiven Substanzvergleich und keinen weiteren Symptomkomplex zeigten sich relevante Unterschiede mit ausreichender Ergebnissicherheit.

Bei dieser Auswertung musste im vorliegenden Bericht meist auf die mittlere Veränderung von Scores der jeweiligen Skalen zurückgegriffen werden. Die durchschnittlichen Gruppenunterschiede müssen im Falle eines statistisch signifikanten Resultats immer noch in Bezug auf ihre Relevanz hin überprüft werden. Eine konsistente Darstellung der Responderaten für diese Skalen würde auch im Bereich der Einzel- und Begleitsymptome die Datenbasis erweitern.

Für die Auswahl der Antidepressiva Duloxetin und Venlafaxin erscheint daher auf Basis der aktuellen Datenlage eine differenzielle Wirkung bezüglich der untersuchten Einzel- und Begleitsymptome der Depression keine ausreichende Begründung zu sein.

## **6.5 Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht**

Insgesamt wurden 9 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Es werden nur solche Argumente und Themenkomplexe aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt, welche berichtsspezifisch sind und nicht primär allgemeine Aspekte wie

beispielsweise die Auslegung des IQWiG betreffender gesetzlicher Regelungen oder Verfahren adressieren.

In den eingereichten Stellungnahmen wurden u. a. folgende Themenkomplexe angesprochen, die bereits in der vorhergehenden Diskussion bzw. vorhergehenden Abschnitten adressiert wurden:

- Einreichung einer potenziell relevanten Studie (HMDI) zur Rezidivprophylaxe mit Duloxetin – Ausschluss wegen fehlender Zulassung (Abschnitt 4.2.5, 5.1.4 und 5.1.6)
- Dosierungen in den Studien (Abschnitt 6.1)
- Beurteilung der Relevanz von Effekten (Cohen's d, Abschnitt 6.3.1)
- Diskussion der Ergebnisse im Kontext aktueller systematischer Übersichten und von Meta-Analysen (Abschnitt 6.4.1, 6.4.5 und 6.4.6)
- Methodik zur Bewertung der Begleitsymptomatik Schmerz (Abschnitt 6.4.2)
- Composite Cognitive Score (Abschnitt 6.4.2)
- Ergebnisse zum sozialen Funktionsniveau (SDS) Duloxetin vs. Escitalopram (Abschnitt 6.4.3)
- Limitation der Daten zur kardiovaskulären Verträglichkeit (Abschnitt 6.4.5)
- Berücksichtigung eines differenziellen Nebenwirkungsprofils (Abschnitt 6.4.5)
- Resultate zu Abbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen gegenüber Escitalopram (Abschnitt 6.4.5)
- Ergebnisse zur Subgruppenanalyse zum Schweregrad (Abschnitt 6.4.6)
- Ergebnisse zur Subgruppenanalyse zum Alter (Abschnitt 6.4.6)
- Offene Forschungsfragen hinsichtlich des Vergleichs Duloxetin vs. TZA (Abschnitt 6.4.7)

Die Stellungnahmen zu anderen Themenkomplexen werden in den nachfolgenden Abschnitten 6.5.1 bis 6.5.4 gewürdigt.

Weitere Änderungen, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, sind in Abschnitt 3.2 beschrieben.

### **6.5.1 IR- vs. ER-Formulierung Venlafaxin**

Der in diesem Bericht enthaltene Studienpool zu Venlafaxin umfasst Studien, welche mit der IR- und / oder der ER-Formulierung durchgeführt wurden. In den Stellungnahmen zum Vorbericht wurde darauf hingewiesen, dass dies zu betonen sei, da in den Analysen keine Unterscheidung nach Darreichungsformen erfolgt sei. Allein 38 der eingeschlossenen Venlafaxinstudien seien mit der IR-Formulierung durchgeführt worden, welche weniger verträglich als die Retardformulierung (ER) sei. Daher seien auch die Ergebnisse zur Verträglichkeit hiervon besonders betroffen.

Hierzu ist anzumerken, dass die zitierten 38 Studien mit IR-Formulierung nicht verifiziert werden konnten, da in den allermeisten Studien konkrete Angaben zur Formulierung fehlen. Die Studien mit IR-Formulierung wurden auch in der Stellungnahme nicht genannt. Aus diesem Grund ist die unter 5.3.2.1 geführte Argumentation weiterhin gültig, wonach eine getrennte Betrachtung von IR- und ER-Formulierungen nicht möglich war, weil für viele Studien keine Angaben zur Formulierung gemacht wurden. Anhand des Entwicklungszyklus von Venlafaxin (zuerst IR, dann ER / XR) ist zu vermuten, dass sehr frühe Studien zwar die IR-Formulierung verwendeten, dies jedoch nicht spezifizierten. Diese Vermutung wird ja auch durch die von den Stellungnehmenden zitierte Anzahl von 38 IR-Studien gestützt. Da aber nach wie vor für einen Großteil der Studien unklar ist, welche Formulierung verwendet wurde, konnten keine neuen, nach der Formulierung stratifizierten Analysen vorgenommen werden.

Des Weiteren handelt es sich bei der gemeinsamen Betrachtung der beiden Formulierungen um ein gängiges Vorgehen. Viele weitere systematische und gepoolte Analysen führten ihre Untersuchungen, auch zu Sicherheitsaspekten, anhand eines gemeinsamen Pools von Studien mit IR- und ER-Formulierungen durch [63,156,157].

Zusammenfassend ergab sich somit keine Änderung des Berichts. Die Begründung hierfür liegt in der weiterhin gegebenen Unsicherheit hinsichtlich der in allen Studien verwendeten Formulierungen und der allgemein gängigen Vorgehensweise.

### **6.5.2 Betrachtung der SSRI als Wirkstoffklasse**

In mehreren Stellungnahmen wurde die Betrachtung der SSRI als Wirkstoffklasse bemängelt. Als Argument gegen eine solche gemeinsame Betrachtung der Einzelwirkstoffe wurde die überlegene Wirksamkeit von Escitalopram, insbesondere gegenüber der SSRI-Leitsubstanz Citalopram, angeführt. Hierzu legten die Stellungnehmenden, neben diversen Zitaten zu diesem Unterschied, umfangreiche Meta-Analysen vor, die sich mit dem Vergleich von Escitalopram und Citalopram beschäftigten. Auf diese Evaluationen wird an dieser Stelle nicht weiter eingegangen, da sie sich nicht auf die Fragestellung des Berichts an sich bezogen, sondern 2 Substanzen miteinander verglichen, deren Gegenüberstellung für diesen Bericht nicht relevant war.

Aus einem aus diesen Meta-Analysen herausgearbeiteten Wirksamkeitsvorteil von Escitalopram wurde die Forderung abgeleitet, dass Escitalopram für den vorliegenden Bericht ausschließlich als Einzelwirkstoff zu betrachten sei und verallgemeinernde Schlussfolgerungen für die Gruppe der SSRI inklusive Escitalopram nicht zulässig seien. Hierbei bemängelten die Stellungnehmenden insbesondere die Tatsache, dass aufgrund der gemeinsamen Darstellung der SSRI der Eindruck entstehe, dass diese Substanzen gleich seien. Außerdem wurde auf die Gefahr indirekter Vergleiche in diesem Zusammenhang hingewiesen. Ein weiterer Vorschlag zum Thema war die Durchführung zusätzlicher SSRI-Meta-Analysen ohne Escitalopram. In einer anderen Stellungnahme wurden relevante klinisch-pharmakologische Unterschiede zwischen den einzelnen SSRI angeführt, welche eine differenzierte Darstellung der Gruppe der SSRI im Bericht forderten. Auf Basis dieser Unterschiede seien die verschiedenen SSRI auch beim Patienten nur bedingt austauschbar. Auch dieses Argument wurde mit umfangreichen Daten zur vergleichenden Pharmakokinetik der SSRI untermauert. Diese Daten werden an dieser Stelle jedoch ebenfalls nicht ausführlich dargestellt, da sie sich weder mit für diesen Bericht relevanten Substanzvergleichen zu SNRI befassen noch für diesen Bericht relevante Zielparameter abbildeten.

Unabhängig von der Überzeugungskraft oder Validität der Argumente für einen Wirksamkeits- oder anderweitig bestehenden Unterschied zwischen Escitalopram und den anderen SSRI oder den SSRI untereinander ist der aus diesen Daten abgeleiteten Schlussfolgerung nicht zu folgen, dass solche Unterschiede die Zugehörigkeit zu einer Wirkstoffklasse infrage stellen. Escitalopram ist ein SSRI, was nicht zuletzt durch den der Substanz zugeordneten ATC-Code offenbar wird (Escitalopram = N06AB10, N06AB = SSRI [186]). Damit ist die Subsumierung der Substanz in der Klasse der SSRI im Rahmen einer Meta-Analyse zulässig. Relevante Unterschiede der Einzelsubstanzen sollten sich im Rahmen solcher übergreifender Meta-Analysen anhand von erhöhter Heterogenität zeigen. Eine Berücksichtigung und Diskussion von hoher Heterogenität ist im vorliegenden Bericht, wo notwendig, erfolgt. Damit ist auch eine separate Betrachtung der Meta-Analysen ohne Escitalopram obsolet.

Darüber hinaus wurden im vorliegenden Bericht auch stets die Vergleiche von Venlafaxin und Duloxetin und den einzelnen Wirkstoffen einer Wirkstoffklasse, also auch der Vergleich von Duloxetin bzw. Venlafaxin und Escitalopram, dargestellt. Beim Vorliegen mehrerer Studien zu einem Vergleichswirkstoff erfolgte dies auch meta-analytisch. Anhand der äußerst differenzierten Darstellung dieser Vergleiche mit einzelnen Wirkstoffen in den Landkarten der Beleglage (Tabelle 49 und Tabelle 94) ist nicht ersichtlich, warum die Stellungnehmenden einzelne Substanzprofile für unberücksichtigt halten. In diesem Zusammenhang ist ebenfalls nicht ersichtlich, warum aufgrund der Darstellungsart in den auf Ebene der Wirkstoffklassen gestalteten Landkarten die Gefahr indirekter Vergleiche bestehen sollte (Tabelle 49 und Tabelle 93). Anhand der Landkarten zum Vergleich der einzelnen Wirkstoffe ist klar ersichtlich welches Resultat, auch auf Ebene der Wirkstoffklassen, unter Beteiligung einer einzelnen Substanz zustande kam und welches nicht.

Ein weiterer Punkt soll an dieser Stelle betont werden: Zielsubstanzen dieses Berichts waren die SNRI Duloxetin und Venlafaxin. Die ausgewählte Evidenz sollte damit der Charakterisierung dieser beiden Substanzen gegenüber Placebo oder aktiven Komparatoren wie den SSRI dienen. Der vorliegende Bericht bildet somit nur einen Ausschnitt der Evidenz zur Wirkstoffklasse SSRI, nämlich den gegenüber den SNRI, ab. Weitergehende Schlussfolgerungen zu dieser Wirkstoffklasse oder den zugehörigen einzelnen Wirkstoffen sind nicht möglich und wurden im vorliegenden Bericht auch nicht angestellt. In diesem Kontext ist auch das Argument einer Stellungnahme, SSRI seien aufgrund ihrer Unterschiede beim Patienten nicht austauschbar, zu sehen. Der vorliegende Bericht hat nicht das Ziel, eine Aussage zur Austauschbarkeit von SSRI zu treffen, und tut dies auch nicht: die SSRI werden lediglich gemeinsam und einzeln den SNRI Duloxetin und Venlafaxin gegenübergestellt.

Zusammenfassend ergab sich keine Änderung des Berichts aufgrund der beschriebenen Stellungnahmen zum Thema. Das im vorliegenden Bericht gewählte Vorgehen der Zusammenfassung auf Ebene der Wirkstoffklassen mit ergänzender Betrachtung aller Ergebnisse einzelner Wirkstoffe wird als umfassend und sehr detailliert angesehen.

### **6.5.3 Daten des Instituts für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP)**

Im Rahmen einer Stellungnahme wurden Daten zur Verträglichkeit von Antidepressiva eingereicht, welche ihren Ursprung in der Datenerhebung des AMSP-Systems hatten. Diese Daten konnten aus 2 Gründen keinen Eingang in den vorliegenden Bericht finden. Zunächst entsprach der Ursprung der Daten nicht den Einschlusskriterien des Berichts (z. B. doppelblind erhoben, RCT), sodass keine homogene Basis zu den bereits im Bericht verwendeten Daten vorlag. Außerdem war eine Interpretation der Daten und somit auch ein etwaiger Abgleich mit den Ergebnissen des Berichts nicht möglich, da hierzu relevante Angaben fehlten bzw. zu viele unsichere Annahmen hierzu nötig gewesen wären (z. B. unsichere Anzahl der exponierten Patienten je Substanz, Unsicherheiten hinsichtlich der Prozentangaben).

### **6.5.4 Sonstige Stellungnahmen zur Berichtsmethodik**

Einige der Stellungnahmen bezogen sich auf methodische Aspekte, die im Rahmen der Berichtsplanerstellung und der dazugehörigen Erörterung geklärt wurden, ohne dass wesentliche neue Argumente hierzu vorgebracht wurden. Diesbezüglich wird auf die Diskussion im Dokument „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A05-20A“ [187] verwiesen, in der die angesprochenen Aspekte ausführlich diskutiert wurden. Die darüber hinaus genannten methodischen Aspekte werden im Folgenden adressiert.



#### **6.5.4.1 Einschluss gepoolter Analysen**

Einige Stellungnahmen nannten veröffentlichte gepoolte Analysen, welche in die Nutzenbewertung eingeschlossen oder zumindest ergänzend berücksichtigt werden sollten. Hierbei wurden unterstützende Argumente angeführt wie die Anhebung der Power in solchen gepoolten Analysen, die Reduktion von Heterogenität etc.

Es ist internationaler Standard der evidenzbasierten Medizin, dass Bewertungen beziehungsweise Meta-Analysen auf Basis einer fragestellungsbezogenen systematischen Recherche durchzuführen sind und somit gepoolten Analysen unsystematisch zusammengestellter Studien wegen des hohen Verzerrungspotenzials geringere Relevanz zukommt.

Zudem ist der vorliegende Bericht selbst eine Meta-Analyse auf Basis einer fragestellungsbezogenen systematischen Recherche und vereint damit die Vorteile der Methodik gepoolter Analysen.

Alle in den schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Erörterung genannten gepoolten Analysen wurden dahin gehend überprüft, ob sie eine adäquate Ergänzung des Berichts darstellen. Zusammenfassend konnte unter den genannten Analysen keine relevante Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD-Meta-Analyse) identifiziert werden und somit fand keine Ergänzung der Daten des Berichts durch eine gepoolte Analyse statt. Häufige beobachtete Eigenschaften der Analysen, welche den Einschluss in den Bericht verhinderten, waren hierbei: der Einschluss von Studien, die nicht den Ein- / Ausschlusskriterien des Berichts entsprachen; das Fehlen einer systematischen Suche und ein daraus resultierender unvollständiger Datenpool; die Betrachtung von Endpunkten, die für die Nutzenbewertung nicht relevant waren. Dennoch wurden einige der Analysen mit ihren Ergebnissen in der Diskussion ergänzend betrachtet und im Zusammenhang mit den Resultaten des Berichts diskutiert bzw. bereits bestehende Diskussionen zu diesen Publikationen ergänzt (Abschnitt 6.4.1, 6.4.5 und 6.4.6).

#### **6.5.4.2 Studienselektion**

In einigen Stellungnahmen wurde der Ausschluss einzelner Studien infrage gestellt. Zur Klärung wurden alle Ausschlussgründe der jeweils benannten Studien nochmals überprüft. Es ergaben sich keine Änderungen hinsichtlich des Ein- oder Ausschlusses einer Studie für den vorliegenden Bericht. Die nachfolgende Tabelle stellt die in den Stellungnahmen genannten Einzelstudien mit der jeweiligen Ausschlussbegründung nochmals dar.

Ausgeschlossene Studien – Rückfragen aus Stellungnahmen zum Vorbericht

<b>Studie</b>	<b>Begründung für den Ausschluss</b>
Poirer 1999 [188]	zu kurze Studiendauer
Ballus 2000 [189]	inadäquate Studienpopulation, unklare Anzahl dysthymischer Patienten
Zanardi 2000 [190]	inadäquate Studienpopulation, zu hoher Anteil der Studienteilnehmer mit bipolar-affektiver Erkrankung
De Nayer 2002 [191]	Ausschluss aufgrund des Diagnosekriteriums, die Diagnose wurde nicht anhand adäquater Diagnosekriterien gesichert
Oslin 2003 [192]	Ausschluss aufgrund des Diagnosekriteriums, es wurden Patienten mit der Primärdiagnose Demenz eingeschlossen
Li 2004 [193]	Ausschluss aufgrund des Diagnosekriteriums, die Diagnose wurde nicht anhand der definierten Diagnosekriterien gesichert
Studie 626 [194]	Ausschluss, weil die Ausschlusskriterien nicht eindeutig berichtet wurden
Studie 632 [195]	Ausschluss, weil die Ausschlusskriterien nicht eindeutig berichtet wurden
Guelfi 2001[196]	keine relevante Vergleichsgruppe gemäß Berichtsplan, Dosierung des Komparators nicht innerhalb deutscher Zulassung
Shrivastava 1994 [197]	keine relevante Vergleichsgruppe gemäß Berichtsplan, Dosierung des Komparators nicht innerhalb deutscher Zulassung
Thase 2006 [198]	keine relevante Vergleichsgruppe gemäß Berichtsplan, Dosierung des Komparators nicht innerhalb deutscher Zulassung

Eine weitere im Rahmen der Stellungnahmen eingegangene Argumentation zum Thema Studienselektion soll hier aufgegriffen werden. Wie unter 5.1.4 beschrieben waren die zu Venlafaxin gelieferten Informationen der Firma Wyeth teilweise unvollständig. Die Vollständigkeit der Informationsübermittlung wurde durch eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse infrage gestellt [63], in der Wirksamkeitsdaten aus mindestens einer Studie verwendet wurden, die dem IQWiG nicht genannt wurde (Studie 606). Darüber hinaus wurden Daten zur HAMD aus 2 Studien eingesetzt, die das IQWiG auch auf Nachfragen nicht erhalten hat (Studie 414) oder zu der dem IQWiG ausschließlich Daten zu unerwünschten Ereignissen übermittelt wurden (Studie 347). In der Stellungnahme der Firma Wyeth wurde hierzu entgegnet, dass für diese älteren Studien keine vollständigen Studienberichte vorlägen, weswegen eine vollständige Lieferung nicht erfolgen könne. Dazu ist anzumerken, dass von Wyeth generell keine vollständigen Studienberichte, sondern eigens für das IQWiG erstellte

Zusammenfassungen von Studien übermittelt wurden. Es bleibt unklar, warum eine solche Zusammenfassung der Studieninformationen für die fehlenden Studien nicht möglich war, insbesondere da in der o. g. Meta-Analyse Effektivitätsdaten zu Studien eingingen, für die dem IQWiG nur Sicherheitsdaten vorlagen. Es bleibt damit weiterhin unklar, inwieweit der im vorliegenden Bericht verwendete Studien- und Datenpool vollständig ist. Auch anhand eines Abgleichs mit der neueren Literatur gibt es jedoch weiterhin keine Hinweise darauf, dass dem IQWiG relevante Mengen an Daten fehlen.

#### **6.5.4.3 Wirkeintritt als relevantes Zielkriterium**

Die Stellungnehmenden forderten die Aufnahme des Zielkriteriums Wirkeintritt in den Bericht. Der Stellenwert dieses Kriteriums wurde bereits in der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan erläutert. Hier wurde beschrieben, dass der Wirkeintritt international nicht durchgängig als relevanter Parameter angesehen wird und zusätzlich zwar viele Ansätze bestehen, aber keine hinreichend einheitlich gefasste Methodik zur Untersuchung dieser Frage zur Verfügung steht [187]. Aus den benannten Gründen wurde der Wirkeintritt nicht als relevanter Zielparameter in den Berichtsplan aufgenommen.

In den Stellungnahmen zum Vorbericht wurde nun argumentiert, dass der Wirkeintritt stärker an Bedeutung gewinne und als Zielgröße charakterisiert und valide analysiert werden könne. Die hierzu zitierten Textstellen können jedoch auch anders interpretiert werden. Eine benannte Publikation liefert im Gegenteil die Information, dass bisher keine Studie diesen Parameter sinnvoll operationalisieren konnte. Die Autoren schlagen daraufhin ein „ideales“ Studiendesign zur Untersuchung des Wirkeintritts vor, schließen jedoch zusammenfassend, dass dieses Design, in all seinen Anforderungen, nicht durchführbar ist [199].

Des Weiteren wurde von den Stellungnehmenden angemerkt, dass ein frühes Ansprechen mit dem Verlauf der Depression positiv korreliere. Das hierzu verwendete Zitat benennt in der Tat einen Zusammenhang zwischen frühzeitiger Response und Therapieerfolg nach 6 Monaten. Diese frühzeitige Response bezog sich jedoch auf die Erhebung des Parameters nach 6 Wochen, ein Erhebungszeitpunkt, der in diesem Bericht ebenfalls berücksichtigt wird und dessen positive Ergebnisse in das Fazit der jeweiligen Substanz eingehen [200].

Zusammenfassend ergab sich keine Änderung des Berichts, da die bereits in der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan erläuterte Argumentation weiterhin Bestand hat. Zwar besitzt das Argument, ein früherer Wirkeintritt führe zu einer Verminderung der Krankheitslast, eine Augenscheinvalidität, in Ermangelung valider Untersuchungsmethoden erscheint die Quantifizierung eines solchen Vorteils jedoch limitiert und für diesen Bericht als Zielparameter ungeeignet.

#### **6.5.4.4 Umgang mit den Daten der Studie Wade 2007**

Im Rahmen der Stellungnahmen zum Vorbericht wurde wiederholt der Umgang mit den Daten der Studie Wade 2007 [67] dahin gehend kritisiert, dass diese Studie nur mit ihren 6-Monats-Daten in den Bericht einging. Die Stellungnehmenden bemängelten den fehlenden Einschluss der 8-Wochen-Daten der Studie, die eine Kompletlaufzeit von 6 Monaten hatte. Eine ausführliche Diskussion dieses Vorgehens kann Abschnitt 6.4.5 entnommen werden.

#### **6.5.4.5 Umgang mit den Daten der Studie Nierenberg 2007**

Eine Stellungnahme führte aus, dass der Einschluss der Studie Nierenberg 2007 [68] nicht gerechtfertigt sei, da die ausgewerteten Depressionsskalen nicht für einen, wie in der Studie durchgeführten, wöchentlichen Beobachtungszeitraum validiert seien. Es kann sich in diesem Fall nur um die HAMD handeln, da nur diese Skala hinsichtlich der Betrachtung von Depressionsendpunkten für diese Studie in den Bericht einging. Hinsichtlich der Validierung der HAMD ist zunächst festzuhalten, dass sich eine Einschränkung bezüglich des Beobachtungszeitraums in Beschreibungen zur Validierung der Skala nicht findet. Im Gegenteil wird beschrieben, dass der Beurteilungszeitraum der Skala die dem Interview vorausgehende Woche einschließt, was ja prinzipiell nicht gegen eine wöchentliche Erhebung spricht [77].

Da die Argumentation der Stellungnehmenden nicht mit einem Zitat o. Ä. belegt wurde, wurde dieser Punkt in der mündlichen Erörterung thematisiert. Dies brachte die Klärung, dass mit dem Aspekt der „Validierung“ die Problematik des Bias bei Mehrfacherhebungen von Skalen gemeint war. Es wurde seitens der Stellungnehmenden ausgeführt, dass bei Nierenberg 2007 eine wöchentliche Erhebung der Maier-Subskala der HAMD erfolgte, was zu einem Bias geführt haben könnte, nicht nur in Bezug auf diese Subskala, sondern auch für den Gesamtscore der HAMD. Zur Konkretisierung dieses Bias wurde erläutert, dass diese häufige Erhebung verschiedener Skalen zu einer Erhöhung des Placeboeffekts führen könne. Des Weiteren liege ein Bias vor, wenn eine Subskala als primärer Endpunkt definiert sei (wie bei Nierenberg) und nachher auf Gesamtscores zurückgegriffen werde.

Es ist möglich, dass die häufige Erhebung einer Skala die Antworten des Patienten bzw. die Einschätzung des Arztes beeinflussen kann. Dieses Problem besteht aber nicht nur für die Studie von Nierenberg 2007. In vielen Studien wurden die verschiedenen Skalen in wöchentlichen oder 2-wöchigen Abständen eingesetzt. Eine gesonderte Behandlung der Studie von Nierenberg ist damit nicht gerechtfertigt.

Die Argumentation bezüglich der Einführung eines Bias durch Betrachtung sekundärer Endpunkte ist nicht nachvollziehbar. Für die Nutzenbewertung wurden aus allen Studien alle Daten berücksichtigt, die Informationen zu den im Berichtsplan präspezifizierten patientenrelevanten Endpunkten lieferten. Auch hier wäre eine gesonderte Behandlung der Studie von Nierenberg nicht gerechtfertigt.

## 7 Fazit

Die im vorliegenden Bericht untersuchten patientenrelevanten Endpunkte waren Remission, Änderung der depressiven Symptomatik (Ansprechen und mittlere Änderung der depressiven Symptomatik gemessen auf einer Skala), Rückfall und Rezidiv, Einzel- und Begleitsymptome der Depression, gesundheitsbezogene Lebensqualität, soziales Funktionsniveau, Mortalität, Suizidalität, die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, sexuelle Dysfunktion und Bluthochdruck.

Es lagen Daten vor zum Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin, zum Vergleich von Duloxetin mit Placebo und der Wirkstoffklasse SSRI (3 Einzelwirkstoffe) sowie zum Vergleich von Venlafaxin mit Placebo, mit den Wirkstoffklassen SSRI und TZA (jeweils 6 Einzelwirkstoffe) und mit den Wirkstoffen Agomelatin, Bupropion, Mirtazapin, Moclobemid und Trazodon.

Die Studien untersuchten die Kurzzeit-Akuttherapie (Direktvergleich, Duloxetin, Venlafaxin), die Langzeit-Akuttherapie (Duloxetin, Venlafaxin) sowie die Rückfallprävention (Duloxetin, Venlafaxin) und die Rezidivprophylaxe (Venlafaxin).

Die Daten zu den verfügbaren Kombinationen dieser Endpunkte, Therapievergleiche und therapeutischen Ziele lieferten folgende Belege oder Hinweise:

### Direktvergleich

- Beleg für einen größeren Schaden von Duloxetin bzw. für einen geringeren Schaden von Venlafaxin bezüglich der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

### Duloxetin

- Beleg für einen Nutzen im Vergleich zu Placebo bezüglich der Remission und der Änderung der depressiven Symptomatik (Ansprechen und mittlere Änderung der depressiven Symptomatik) in der Kurzzeit-Akuttherapie
- Hinweis auf einen Nutzen im Vergleich zu Placebo in der Rückfallprävention
- Beleg für einen Nutzen im Vergleich zu Placebo für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Kurzzeit-Akuttherapie
- Beleg für einen Nutzen im Vergleich zu Placebo bezüglich einer Verbesserung des allgemeinen sozialen Funktionsniveaus in der Kurzzeit-Akuttherapie, Hinweis auf einen Nutzen bezüglich einer Verbesserung des allgemeinen sozialen Funktionsniveaus für die Rückfallprävention

- Beleg für einen Schaden im Vergleich zu Placebo und einen größeren Schaden im Vergleich zu SSRI für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeit-Akuttherapie

### **Venlafaxin**

- Beleg für einen Nutzen im Vergleich zu Placebo bezüglich der Remission und der Änderung der depressiven Symptomatik (Ansprechen und mittlere Änderung der depressiven Symptomatik) in der Kurzzeit-Akuttherapie
- Beleg für einen Nutzen im Vergleich zu Placebo in der Rezidivprophylaxe
- Hinweis auf einen Nutzen im Vergleich zu Placebo in der Rückfallprävention
- Beleg für einen Zusatznutzen im Vergleich zu der Wirkstoffklasse der SSRI (auf Ebene der Einzelwirkstoffe für Fluoxetin) für die Änderung der depressiven Symptomatik (Ansprechen) in der Kurzzeit-Akuttherapie
- Beleg für einen Zusatznutzen im Vergleich zu Bupropion für die Remission und die Änderung der depressiven Symptomatik (Ansprechen) in der Kurzzeit-Akuttherapie
- Hinweis darauf, dass für die Änderung der depressiven Symptomatik (Ansprechen) der Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber SSRI eher für Patienten mit höherem Schweregrad der Depression gilt als für Patienten mit niedrigerem Schweregrad
- Beleg für einen Nutzen im Vergleich zu Placebo bei jüngeren Patienten in der Akuttherapie der Depression bezüglich der Änderung der depressiven Symptomatik (Ansprechen), kein Beleg für einen Nutzen in der Therapie älterer Patienten
- Beleg für einen Nutzen im Vergleich zu Placebo für die Behandlung von Angst in der Kurzzeit-Akuttherapie
- Beleg für einen Nutzen im Vergleich zu Placebo bezüglich einer Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus in der Kurzzeit-Akuttherapie
- Beleg für einen Schaden im Vergleich zu Placebo für die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeit-Akuttherapie
- Beleg für einen größeren Schaden im Vergleich zu SSRI (auf Ebene der Einzelwirkstoffe für Fluoxetin) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeit-Akuttherapie
- Beleg für einen größeren Schaden im Vergleich zu Agomelatin für die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeit-Akuttherapie

- Beleg für einen geringeren Schaden im Vergleich zu TZA und Amitriptylin sowie Clomipramin für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeit-Akuttherapie
- Hinweis auf einen geringeren Schaden im Vergleich zu Maprotilin für die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeit-Akuttherapie
- Hinweis auf einen geringeren Schaden im Vergleich zu Trazodon für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeit-Akuttherapie

Alle weiteren verfügbaren Kombinationen von Endpunkten, Therapievergleichen und therapeutischen Zielen lieferten keine Belege oder Hinweise für einen Nutzen bzw. Zusatznutzen oder für einen Schaden bzw. größeren oder geringeren Schaden von Duloxetin oder Venlafaxin im Vergleich zu Placebo oder aktiven Komparatoren.

Für die Endpunkte Mortalität und Suizidalität ist aufgrund der eingeschränkten Datenlage für beide Substanzen keine abschließende Aussage möglich. Für die Bewertung des Einflusses auf Komplikationen von ggf. die Depression begleitenden Erkrankungen lagen keine Daten vor.

## 8 Liste der eingeschlossenen Studien

### 8.1 Duloxetin

#### **Kurzzeit-Studien (Akuttherapie)**

##### **Lediglich placebokontrolliert**

#### **Brannan 2005 (F1J-MC-HMCB)**

Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB, Wohlreich MM, Watkin JG, Schatzberg AF. Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2005; 39(1): 43-53.

Eli Lilly and Company. Duloxetine once-daily dosing versus placebo in patients with major depression and pain: summary ID 6353; study F1J-US-HMCB [Online]. In: *ClinicalStudyResults*. 27.03.2006 [Zugriff am 01.02.2007]. URL: [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_1038\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_1038_0.pdf).

Eli Lilly and Company. Duloxetine once-daily dosing versus placebo in patients with major depression and pain: study F1J-US-HMCB [unveröffentlicht]. 2003.

#### **Brecht 2007 (F1J-BI-HMDH)**

Brecht S, Courtecuisse C, Debieuvre C, Croenlein J, Desaiyah D, Raskin J et al. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(11): 1707-1716.

Eli Lilly and Company. A ten-week, randomized, double-blind study evaluating the efficacy of duloxetine 60 mg once daily versus placebo in outpatients with major depressive disorder and pain: study F1J-BI-HMDH; clinical study summary #8605 [Online]. In: *ClinicalStudyResults*. 04.06.2007 [Zugriff am 05.03.2008]. URL: [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_3498\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_3498_0.pdf).

Eli Lilly and Company. A ten-week, randomized, double-blind study evaluating the efficacy of duloxetine 60 mg once daily versus placebo in outpatients with major depressive disorder and pain (EU-Pain enriched study): study number 1208.10; study F1J-BI-HMDH [unveröffentlicht]. 2006.



### **Detke 2002a (F1J-MC-HMBH-B)**

Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, McNamara RK, Demitrack MA. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. *J Psychiatr Res* 2002; 36(6): 383-390.

Eli Lilly and Company. Duloxetine once-daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression: study F1J-MC-HMBH, study group B; clinical study summary #4689 [Online]. In: *ClinicalStudyResults*. 23.11.2004 [Zugriff am 30.01.2006]. URL: [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_142\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_142_0.pdf).

Eli Lilly and Company. Duloxetine once-daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression: study F1J-MC-HMBH, study group B [unveröffentlicht]. 2001.

### **Detke 2002b (F1J-MC-HMBH-A)**

Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(4): 308-315.

Eli Lilly and Company. Duloxetine once-daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression: study F1J-MC-HMBH, study group A; clinical study summary #4689 [Online]. In: *ClinicalStudyResults*. 15.11.2004 [Zugriff am 30.01.2006]. URL: [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_141\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_141_0.pdf).

Eli Lilly and Company. Duloxetine once-daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression: study F1J-MC-HMBH, study group A [unveröffentlicht]. 2001.

## **Lediglich aktivkontrolliert**

### **Khan 2007**

Khan A, Bose A, Alexopoulos GS, Gommoll C, Li D, Gandhi C. Double-blind comparison of escitalopram and duloxetine in the acute treatment of major depressive disorder. *Clin Drug Investig* 2007; 27(7): 481-492.

### **Lee 2007 (F1J-AA-HMCV)**

Lee P, Shu L, Xu X, Wang CY, Lee MS, Liu CY et al. Once-daily duloxetine 60 mg in the treatment of major depressive disorder: multicenter, double-blind, randomized, paroxetine-controlled, non-inferiority trial in China, Korea, Taiwan and Brazil. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61(3): 295-307.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus paroxetine in the acute treatment of major depression: study F1J-AA-HMCV; clinical study summary #6937 [Online]. In:

ClinicalStudyResults. 10.08.2006 [Zugriff am 02.05.2007]. URL:  
[http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_2402\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_2402_0.pdf).

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus paroxetine in the acute treatment of major depression: study F1J-AA-HMCV [unveröffentlicht]. 2006.

### **Wade 2007**

Wade A, Gembert K, Florea I. A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(7): 1605-1614.

### **aktiv- und placebokontrolliert**

#### **Detke 2004 (F1J-MC-HMAY-A)**

Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, Demitrack MA, Bitter I. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14(6): 457-470.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo and paroxetine in the treatment of major depression: study F1J-MC-HMAY, study group A; clinical study summary #4298 [Online]. In: *ClinicalStudyResults*. 23.06.2005 [Zugriff am 30.01.2006]. URL:  
[http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_887\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_887_0.pdf).

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo and paroxetine in the treatment of major depression: study F1J-MC-HMAY, study group A [unveröffentlicht]. 2003.

#### **Goldstein 2002 (F1J-MC-HMAQ-A)**

Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(3): 225-231.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo in the treatment of major depression: study F1J-MC-HMAQ, study group A; clinical study synopsis #3327 [Online]. In: *ClinicalStudyResults*. 16.11.2004 [Zugriff am 30.01.2006]. URL:  
[http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_137\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_137_0.pdf).

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo in the treatment of major depression: study F1J-MC-HMAQ, study group A [unveröffentlicht]. 2001.

### **Goldstein 2004 (F1J-MC-HMAT-B)**

Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24(4): 389-399.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo and paroxetine in the acute treatment of major depression: study F1J-MC-HMAT, study group B; clinical study summary #4091 [Online]. In: *ClinicalStudyResults*. 16.11.2004 [Zugriff am 30.01.2006]. URL: [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_139\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_139_0.pdf).

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo and paroxetine in the acute treatment of major depression: study F1J-MC-HMAT, study group B [unveröffentlicht]. 2001.

### **HMAQ-B (F1J-MC-HMAQ-B)**

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo in the treatment of major depression: study F1J-MC-HMAQ, study group B; clinical study summary #3327 [Online]. In: *ClinicalStudyResults*. 16.11.2006 [Zugriff am 30.01.2006]. URL: [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_138\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_138_0.pdf).

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo in the treatment of major depression: study F1J-MC-HMAQ, study group B [unveröffentlicht]. 2001.

### **HMAT-A (F1J-MC-HMAT-A)**

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo and paroxetine in the acute treatment of major depression: study F1J-MC-HMAT, study group A; clinical study summary #4091 [Online]. In: *ClinicalStudyResults*. 16.11.2006 [Zugriff am 30.01.2006]. URL: [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_170\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_170_0.pdf).

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo and paroxetine in the acute treatment of major depression: study F1J-MC-HMAT, study group A [unveröffentlicht]. 2001.

### **Nierenberg 2007 (F1J-US-HMCR, Akutphase)**

Nierenberg AA, Greist JH, Mallinckrodt CH, Prakash A, Sambunaris A, Tollefson GD et al. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(2): 401-416.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depression: study F1J-US-HMCR; clinical study summary #7978

[Online]. In: ClinicalStudyResults. 12.02.2007 [Zugriff am 13.04.2007]. URL:  
[http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_2182\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_2182_0.pdf).

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depression: study F1J-US-HMCR [unveröffentlicht]. 2005.

**Pigott 2007 (F1J-US-HMCR, Akut- und Extensionsphase)**

Pigott TA, Prakash A, Arnold LM, Aaronson ST, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM. Duloxetine versus escitalopram and placebo: an 8-month, double-blind trial in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(6): 1303-1318.

Clayton A, Kornstein S, Prakash A, Mallinckrodt C, Wohlreich M. Changes in sexual functioning associated with duloxetine, escitalopram, and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Sex Med* 2007; 4(4 Pt 1): 917-929.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depression: study F1J-US-HMCR; clinical study summary #7978 [Online]. In: ClinicalStudyResults. 12.02.2007 [Zugriff am 13.04.2007]. URL:  
[http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_2182\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_2182_0.pdf).

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depression: study F1J-US-HMCR [unveröffentlicht]. 2005.

**Perahia 2006b (F1J-MC-HMAY-B)**

Perahia DGS, Wang F, Mallinckrodt CH, Walker DJ, Detke MJ. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Psychiatry* 2006; 21(6): 367-378.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo and paroxetine in the treatment of major depression: study F1J-MC-HMAY, study group B; clinical study summary #4298 [Online]. In: ClinicalStudyResults. 27.07.2006 [Zugriff am 16.05.2006]. URL:  
[http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_1618\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_1618_0.pdf).

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo and paroxetine in the treatment of major depression: study F1J-MC-HMAY, study group B [unveröffentlicht]. 2003.

## **Studien mit älteren Patienten**

### **Raskin 2007 (F1J-MC-HMBV)**

Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, Xu J, Dinkel JJ et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007; 164(6): 900-909.

Wise TN, Wiltse CG, Iosifescu DV, Sheridan M, Xu JY, Raskin J. The safety and tolerability of duloxetine in depressed elderly patients with and without medical comorbidity. *Int J Clin Pract* 2007; 61(8): 1283-1293.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo in the treatment of elderly patients with major depressive disorder: study F1J-MC-HMBV; clinical study summary #6091 [Online]. In: *ClinicalStudyResults*. 02.08.2005 [Zugriff am 27.07.2007]. URL: [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_2651\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_2651_0.pdf).

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo in the treatment of elderly patients with major depressive disorder: study F1J-MC-HMBV [unveröffentlicht]. 2004.

### **Langzeitstudie (Rückfallprophylaxe)**

#### **Perahia 2006a (F1J-MC-HMBC)**

Perahia DG, Gilaberte I, Wang F, Wiltse CG, Huckins SA, Clemens JW et al. Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2006; 188(4): 346-353.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo in the prevention of relapse of major depressive disorder: study F1J-MC-HMBC; clinical study summary #4445 [Online]. In: *ClinicalStudyResults*. 12.07.2006 [Zugriff am 29.11.2006]. URL: [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_1504\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_1504_0.pdf).

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo in the prevention of relapse of major depressive disorder: study F1J-MC-HMBC [unveröffentlicht]. 2003.

## **8.2 Venlafaxin**

### **Kurzzeit-Studien (Akuttherapie)**

#### **Lediglich placebokontrolliert**

##### **Cunningham 1997**

Cunningham LA. Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. *Ann Clin Psychiatry* 1997; 9(3): 157-164.

Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine ER in outpatients with major depression: study 0600B-208-US-GMR-26165 [unveröffentlicht].

##### **Khan 1998**

Khan A, Upton GV, Rudolph RL, Entsuah R, Leventer SM. The use of venlafaxine in the treatment of major depression and major depression associated with anxiety: a dose-response study. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18(1): 19-25.

Wyeth Pharma GmbH. Double-blind, placebo-controlled evaluation of three twice-daily doses of venlafaxine in patients with major depression: study 0600A1-342-US-GMR-24199 [unveröffentlicht].

##### **Mendels 1993**

Mendels J, Johnston R, Mattes J, Riesenbergr R. Efficacy and safety of b.i.d. doses of venlafaxine in a dose-response study. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29(2): 169-174.

Wyeth Pharma GmbH. Double-blind, placebo-controlled, parallel-group dosage-determination study of low doses of venlafaxine in depressed patients: study 0600A-313-US-GMR-19056 [unveröffentlicht].

##### **Rudolph 1998**

Rudolph RL, Fabre LF, Feighner JP, Rickels K, Entsuah R, Derivan AT. A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(3): 116-122.

Wyeth Pharma GmbH. Double-blind, placebo-controlled, parallel-group dosage-determination study of venlafaxine tablets in depressed patients: study 0600A-203-US-GMR-16798 [unveröffentlicht].

### **Thase 1997**

Thase ME. Efficacy and tolerability of once-daily venlafaxine extended release (XR) in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(9): 393-398.

Wyeth Pharma GmbH. Double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine ER in outpatients with major depression: study 0600B-209-US-GMR-27258 [unveröffentlicht].

### **0600C1-217-US-CSR-45150**

Wyeth Pharma GmbH. Double-blind placebo controlled study of venlafaxine ER and venlafaxine oros in outpatients with major depression: study 0600C1-217-US-CSR-45150 [unveröffentlicht].

### **Lediglich aktivkontrolliert**

#### **Alves 1999**

Alves C, Cachola I, Brandao J. Efficacy and tolerability of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression. *Primary Care Psychiatry* 1999; 5(2): 57-63.

#### **Benkert 1996**

Benkert O, Grunder G, Wetzel H, Hackett D. A randomized, double-blind comparison of a rapidly escalating dose of venlafaxine and imipramine in inpatients with major depression and melancholia. *J Psychiatr Res* 1996; 30(6): 441-451.

Wyeth Pharma GmbH. Randomized double-blind, comparative study of rapidly escalating doses of venlafaxine and imipramine in inpatients with major depression and melancholia: study 0600A-338-GE-CSR-44017 [unveröffentlicht].

#### **Benkert 2006**

Benkert O, Szegedi A, Philipp M, Kohnen R, Heinrich C, Heukels A et al. Mirtazapine orally disintegrating tablets versus venlafaxine extended release: a double-blind, randomized multicenter trial comparing the onset of antidepressant response in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26(1): 75-78.

#### **Bielski 2004**

Bielski RJ, Ventura D, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(9): 1190-1196.

### **Clerc 1994**

Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Pailles J. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9(3): 139-143.

Wyeth Pharma GmbH. A randomized, double-blind, parallel group comparison of venlafaxine and fluoxetine in inpatients with major depression and melancholia: study 0600A-340-FR-GMR-21339 [unveröffentlicht].

### **Costa e Silva 1998**

Costa E, Silva J. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(7): 352-357.

### **Dierick 1996**

Dierick M, Ravizza L, Realini R, Martin A. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depression in outpatients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996; 20(1): 57-71.

Wyeth Pharma GmbH. A randomized, double-blind comparison of the efficacy and safety of venlafaxine versus fluoxetine in depressed outpatients: study 600A1-348-FR-GMR-23765 [unveröffentlicht].

### **Gentil 2000**

Gentil V, Benedictis E, Kerr-Correa F, Moreno R, Busnello ED, De Campos JA et al. Double-blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in outpatients with major depression with or without melancholia. *J Psychopharmacol* 2000; 14(1): 61-66.

### **Keller 2007a**

#### **Akutphase**

Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB et al. The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) Study: outcomes from the acute and continuation phases. *Biol Psychiatry* 2007; 62(12): 1371-1379.



## **Methodik**

Kornstein SG. Beyond remission: rationale and design of the prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine for two years (PREVENT) study. *CNS Spectrums* 2006; 11(12 Suppl 15): 28-34.

Wyeth Pharma GmbH. A acute and continuation phase study of the comparative efficacy of venlafaxine ER (Effexor XR) and fluoxetine (PROZAC) in achieving and sustaining remission (wellness) in patients with recurrent unipolar major depression; followed by long term randomized, placebo-controlled maintenance treatment study in patients treated initially with venlafaxine ER: study 0600B-100469-GMA-CSR-64337 [unveröffentlicht].

## **Kennedy 2008**

Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(3): 329-333.

## **Lemoine 2007**

Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(11): 1723-1732.

## **McPartlin 1998**

McPartlin GM, Reynolds A, Anderson C, Casoy J. A comparison of once-daily venlafaxine XR and paroxetine in depressed outpatients treated in general practice. *Primary Care Psychiatry* 1998; 4(3): 127-132.

## **Mehtonen 2000**

Mehtonen OP, Sogaard J, Roponen P, Behnke K. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(2): 95-100.

Wyeth Pharma GmbH. Randomized double-blind comparison of the safety and efficacy of venlafaxine versus sertraline in the treatment of inpatients and outpatients with major depression: study 600A-631-DE-FI [unveröffentlicht].

## **Montgomery 2004b**

Montgomery SA, Huusom AKT, Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology* 2004; 50(1): 57-64.

### **Samuelian 1998**

Samuelian JC, Hackett D. A randomized, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and clomipramine in outpatients with major depression. *J Psychopharmacol* 1998; 12(3): 273-278.

Wyeth Pharma GmbH. A randomized, double-blind, parallel group comparison of venlafaxine and clomipramine capsules in outpatients with major depression: study 0600A-315-GMR-18104 [unveröffentlicht].

### **Sauer 2003**

Sauer H, Huppertz-Helmhold S, Dierkes W. Efficacy and safety of venlafaxine ER vs. amitriptyline ER in patients with major depression of moderate severity. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36(5): 169-175.

Wyeth Pharma GmbH. Doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Venlafaxin ER versus Amitriptylin ER bei Patienten mit einer Depression mittleren Schweregrades: Studie 0600B-100439-10-95-Venla-GE-1 [unveröffentlicht].

### **Shelton 2006**

Shelton RC, Haman KL, Rapaport MH, Kiev A, Smith WT, Hirschfeld RMA et al. A randomized, double-blind, active-control study of sertraline versus venlafaxine XR in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(11): 1674-1681.

### **Sir 2005**

Sir A, D'Souza RF, Uguz S, George T, Vahip S, Hopwood M et al. Randomized trial of sertraline versus venlafaxine XR in major depression: efficacy and discontinuation symptoms. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(10): 1312-1320.

Pfizer Inc. A multicenter randomized, double-blind, parallel-group study of sertraline versus venlafaxine XR in the acute treatment of outpatients with major depressive disorder: protocol A0501066 [Online]. In: *ClinicalStudyResults*. 15.05.2005 [Zugriff am 22.01.2008]. URL: [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_1991\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_1991_0.pdf).

### **Tylee 1997**

Tylee A, Beaumont G, Bowden MW, Reynolds A. A double-blind, randomized, 12-week comparison study of the safety and efficacy of venlafaxine and fluoxetine in moderate to severe major depression in general practice. *Primary Care Psychiatry* 1997; 3(1): 51-58.

### **Tzanakaki 2000**

Tzanakaki M, Guazzelli M, Nimatoudis I, Zissis NP, Smeraldi E, Rizzo F. Increased remission rates with venlafaxine compared with fluoxetine in hospitalized patients with major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15(1): 29-34.

### **Zhang 2000**

Zhang JD, Feng RM, Ma C. A double blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in treatment of depression. *Guangzhou Medical Journal* 2000; 31(3): 8-9.

### **0600A-321-GMR-18105**

Wyeth Pharma GmbH. A randomized, double-blind, parallel group comparison of venlafaxine and maprotiline capsules in outpatients with major depression: study 0600A-321-GMR-18105 [unveröffentlicht].

### **0600-326-GMR-20004**

Wyeth Pharma GmbH. A randomized double-blind parallel group comparison capsules in outpatients with major depression: study 0600A-326-GMR-20004 [unveröffentlicht].

### **0600-332-US-GMR-21989**

Wyeth Pharma GmbH. A randomized double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression: study 600A-332-US-GMR-21989 [unveröffentlicht].

### **600A1-347-FR-NE-CSR**

Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, randomization study of the safety and efficacy of two regimes of venlafaxine compared with the regimen of fluvoxamine: study 0600A1-347-FR-NE-CSR-40558 [unveröffentlicht].

### **0600A1-349-NE-UK-CSR**

Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, randomized 8-week, comparative study of the safety and efficacy of venlafaxine and paroxetine: study 0600A1-349-NE-UK-CSR-40241 [unveröffentlicht].

### **0600A1\_351\_GE-CSR\_43127**

Wyeth Pharma GmbH. A double-blind randomized 6-week study of the safety and efficacy of Effexor (venlafaxine) compared with moclobemide in the treatment of major depression: study 0600A1-351-GE-CSR-43127 [unveröffentlicht].

### **0600-428-IT-SDC-3993**

Wyeth Pharma GmbH. A randomized double-blind comparison of venlafaxine XR and paroxetine in outpatients with moderate to severe major depression: study 0600-428-IT-SDC-3993 [unveröffentlicht].

### **600A-654-AU**

Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, randomized 12-week study of the safety and efficacy of oral venlafaxine up to 75 mg bid compared with oral fluoxetine up to 20 mg bid in patients with moderate and severe major depression: study 600A-654-AU [unveröffentlicht].

### **TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156**

Wyeth Pharma GmbH. A double-Blind, randomized 8-week study of the safety and efficacy of venlafaxine extended release (ER) compared to fluoxetine in patients with moderate to severe depression: study TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156 [unveröffentlicht].

### **aktiv- und placebokontrolliert**

#### **Cunningham 1994**

Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, Chouinard G, Crowder JE, Diamond BI et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14(2): 99-106.

Wyeth Pharma GmbH. Randomized double-blind comparison of venlafaxine, trazodone and placebo capsules in outpatients with major depression: study 0600A-302-US-CA-GMR-20334 [unveröffentlicht].

#### **Lecrubier 1997**

Lecrubier Y, Bourin M, Moon CAL, Schifano F, Blanchard C, Danjou P et al. Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95(6): 485-493.

Wyeth Pharma GmbH. Randomized double-blind, comparative study of the safety and efficacy of venlafaxine, imipramine and placebo capsules in outpatients with mild to moderate depression: study 0600A1-346-UK-IT-FR-CSR-39785 [unveröffentlicht].

#### **Nemeroff 2007**

Nemeroff CB, Thase ME, Group ES. A double-blind, placebo-controlled comparison of venlafaxine and fluoxetine treatment in depressed outpatients. *J Psychiatr Res* 2007; 41(3-4): 351-359.

Wyeth Pharma GmbH. Double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression: study GMA-014-CSR [unveröffentlicht].

### **Rudolph 1999**

Rudolph RL, Feiger AD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. *J Affect Disord* 1999; 56(2-3): 171-181.

Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, randomized, placebo controlled, trial of once-daily venlafaxine ER and fluoxetine for the treatment of depression: study 0600B1-211-US-GMR-33319 [unveröffentlicht].

### **Schweizer 1994**

Schweizer E, Feighner J, Mandos LA, Rickels K. Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(3): 104-108.

Wyeth Pharma GmbH. Randomized double-blind comparison of venlafaxine, imipramine and placebo capsules in outpatients with major depression: study 0600A-301-US-301-EXT-US-GMR-18062 [unveröffentlicht].

### **Silverstone 1999**

Silverstone PH, Ravindran A. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(1): 22-28.

Wyeth Pharma GmbH. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of venlafaxine extended release versus fluoxetine in depressed outpatients with concomitant anxiety: study 0600B1-360-CA-GMR-30410 [unveröffentlicht].

### **AK130939**

GlaxoSmithKline. A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, flexible dose study evaluating the efficacy, safety and tolerability of extended-release bupropion hydrochloride (150 mg – 300 mg once daily), extended-release venlafaxine hydrochloride (75 mg – 150 mg once daily) and placebo in subjects with major depressive disorder: study AK130939 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 06.02.2006 [Zugriff am 22.01.2008]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/bupropion/III\\_AK130939.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/bupropion/III_AK130939.pdf).

GlaxoSmithKline. A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, flexible dose study evaluating the efficacy, safety and tolerability of

extended-release bupropion hydrochloride (150 mg – 300 mg once daily), extended-release venlafaxine hydrochloride (75 mg – 150 mg once daily) and placebo in subjects with major depressive disorder: study AK130939 [unveröffentlicht]. 2005.

#### **WXL101497**

GlaxoSmithKline. A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, flexible dose study evaluating the efficacy, safety and tolerability of extended-release bupropion hydrochloride (150 mg – 300 mg once daily), extended-release venlafaxine hydrochloride (75 mg – 150 mg once daily) and placebo in subjects with major depressive disorder: study WXL101497 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 06.02.2006 [Zugriff am 22.01.2008]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/bupropion/III\\_WXL101497.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/bupropion/III_WXL101497.pdf).

GlaxoSmithKline. A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, flexible dose study evaluating the efficacy, safety and tolerability of extended-release bupropion hydrochloride (150 mg – 300 mg once daily), extended-release venlafaxine hydrochloride (75 mg – 150 mg once daily) and placebo in subjects with major depressive disorder: study WXL101497 [unveröffentlicht]. 2005.

#### **0600B-367-EU GMR-25782**

Wyeth Pharma GmbH. A randomized double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study of efficacy and safety of venlafaxine extended release and paroxetine in depressed outpatients: study 0600B-367-EU GMR-25782 [unveröffentlicht].

#### **600A\_303\_US**

Wyeth Pharma GmbH. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine (WY-45, 030), imipramine, and placebo capsules in outpatients with major depression: study 600A-303-US-303-EXT-GMR-20448 [unveröffentlicht].

#### **0600A1-343-US-GMR-25304**

Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, randomized, controlled evaluation of the effects of venlafaxine on blood pressure of patients being treated for major depression: study 0600A1-343-US-GMR-25304 [unveröffentlicht].

#### **0600A1-372-US-GMR-32822**

Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, placebo-controlled, parallel-group, comparative study of venlafaxine and fluoxetine in depressed outpatients to measure onset of clinical activity: study 0600A1-372-US-GMR-32822 [unveröffentlicht].

### **0600B1-384-US-EU-CA-CSR-41642**

Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, placebo-controlled, comparative study of extended release formulation of venlafaxine and imipramine on the time of onset of antidepressant response in patients with severe major depression: study 0600B1-384-US-EU-CA-CSR-41642 [unveröffentlicht].

### **0600C1-402-US-CA-CSR-48579**

Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, placebo-controlled, comparative efficacy study of venlafaxine and sertraline in producing remission in outpatients with major depressive disorder: study 0600C1-402-US-CA-CSR-48579 [unveröffentlicht].

### **GMA-016-CSR**

Wyeth Pharma GmbH. Double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in patients with major depression and melancholia: study GMA-016-CSR [unveröffentlicht].

## **Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung**

### **Corya 2006**

Corya SA, Williamson D, Sanger TM, Briggs SD, Case M, Tollefson G. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2006; 23(6): 364-372.

Eli Lilly and Company. Olanzapine plus fluoxetine combination therapy in treatment-resistant depression: a dose ranging study; study F1D-MC-HGIE; clinical study summary #3641 [Online]. In: *ClinicalStudyResults*. 21.06.2006 [Zugriff am 22.01.2008]. URL: [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_2107\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_2107_0.pdf).

Eli Lilly and Company. Olanzapine plus fluoxetine combination therapy in treatment-resistant depression: a dose ranging study: study F1D-MC-HGIE [unveröffentlicht]. 2002.

### **0600B-671-UK**

Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, double-dummy, randomized study of the efficacy and safety of venlafaxine extended release (ER) compared to citalopram in depressed patients unresponsive to treatment with SSRIs: study 0600B-671-UK [unveröffentlicht].

## **Studien mit älteren Patienten**

### **Allard 2004**

Allard P, Gram L, Timdahl K, Behnke K, Hanson M, Sogaard J. Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(12): 1123-1130.

Wyeth Pharma GmbH. A randomised double-blind comparison of efficacy and tolerability of venlafaxine vs. Citalopram in depressed geriatric outpatients: study 4229-SW [unveröffentlicht].

### **De Vasconcelos Cunha 2007**

De Vasconcelos Cunha UG, Lopes Rocha F, Avila de Melo R, Alves Valle E, De Souza Neto JJ, Mendes Brega R et al. A placebo-controlled double-blind randomized study of venlafaxine in the treatment of depression in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24(1): 36-41.

### **Kok 2007**

Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. Venlafaxine versus nortriptyline in the treatment of elderly depressed inpatients: a randomised, double-blind, controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22(12): 1247-1254.

Kok R, Nolen W, Heeren T. Cardiovascular changes associated with venlafaxine in the treatment of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15(8): 725.

### **Mahapatra 1997**

Mahapatra SN, Hackett D. A randomised, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and dothiepin in geriatric patients with major depression. *Int J Clin Pract* 1997; 51(4): 209-213.

Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, parallel-group of venlafaxine and dothiepin capsules in geriatric patients with major depression: study 0600A-316-EU-GMR-20003 [unveröffentlicht].

### **Schatzberg 2006**

Schatzberg A, Roose S. A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14(4): 361-370.



Wyeth Pharma GmbH. Double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression: final report: study GMA-015-CSR [unveröffentlicht].

### **Smeraldi 1998**

Smeraldi E, Rizzo F, Crespi G. Double-blind, randomized study of venlafaxine, clomipramine and trazodone in geriatric patients with major depression. *Primary Care Psychiatry* 1998; 4(4): 189-195.

### **Trick 2004**

Trick L, Stanley N, Rigney U, Hindmarch I. A double-blind, randomized, 26-week study comparing the cognitive and psychomotor effects and efficacy of 75 mg (37.5 mg b.i.d.) venlafaxine and 75 mg (25 mg mane, 50 mg nocte) dothiepin in elderly patients with moderate major depression being treated in general practice. *J Psychopharmacol* 2004; 18(2): 205-214.

### **Langzeitstudien (Rückfallprävention)**

#### **Simon 2004**

Simon JS, Aguiar LM, Kunz NR, Lei D. Extended-release venlafaxine in relapse prevention for patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2004; 38(3): 249-257.

Wyeth Pharma GmbH. An evaluation of venlafaxine ER in the prevention of relapse in outpatients with major depression: study 0600B1-370-US-12-9.1-CSR-36951 [unveröffentlicht].

### **Langzeitstudien (Rezidivprophylaxe)**

#### **Keller 2007b**

#### **Erhaltungsphase B**

Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB et al. The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) Study: outcomes from the 2-year and combined maintenance phases. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(8): 1246-1256.

## **Methodik**

Kornstein SG. Beyond remission: rationale and design of the prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine for two years (PREVENT) study. CNS Spectrums 2006; 11(12 Suppl 15): 28-34.

Wyeth Pharma GmbH. A acute and continuation phase study of the comparative efficacy of venlafaxine ER (Effexor XR) and fluoxetine (PROZAC) in achieving and sustaining remission (wellness) in patients with recurrent unipolar major depression; followed by long term randomized, placebo-controlled maintenance treatment study in patients treated initially with venlafaxine ER: study 0600B-100469-GMA-CSR-64337 [unveröffentlicht].

## **Kocsis 2007**

### **Erhaltungsphase A**

Kocsis JH, Thase ME, Trivedi MH, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB et al. Prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine ER in a 1-year maintenance phase from the PREVENT study. J Clin Psychiatry 2007; 68(7): 1014-1023.

## **Methodik**

Kornstein SG. Beyond remission: rationale and design of the prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine for two years (PREVENT) study. CNS Spectrums 2006; 11(12 Suppl 15): 28-34.

Wyeth Pharma GmbH. A acute and continuation phase study of the comparative efficacy of venlafaxine ER (Effexor XR) and fluoxetine (PROZAC) in achieving and sustaining remission (wellness) in patients with recurrent unipolar major depression; followed by long term randomized, placebo-controlled maintenance treatment study in patients treated initially with venlafaxine ER: study 0600B-100469-GMA-CSR-64337 [unveröffentlicht].

## **Montgomery 2004a**

Montgomery SA, Entsuah R, Hackett D, Kunz NR, Rudolph RL, Study G. Venlafaxine versus placebo in the preventive treatment of recurrent major depression. J Clin Psychiatry 2004; 65(3): 328-336.

Wyeth Pharma GmbH. Six-months, open-label evaluation of the safety and efficacy of venlafaxine followed by a randomized, double-blind, placebo-controlled, one-year evaluation of venlafaxine in the prophylactic treatment of recurrent major depression: study 0600A1-335-EU-US-CSR-32657 [unveröffentlicht].

### **8.3 Direktvergleich**

#### **F1J-MC-HMBU**

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder: study F1J-MC-HMBU; clinical study summary [Online]. In: Lilly Clinical Trial Registry. 27.02.2008 [Zugriff am 20.06.2008]. URL: [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_3107\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_3107_0.pdf).

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder: study F1J-MC-HMBU [unveröffentlicht]. 2004.

#### **F1J-MC-HMCQ**

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder: study F1J-MC-HMCQ; clinical study summary [Online]. In: Lilly Clinical Trial Registry. 14.03.2008 [Zugriff am 20.06.2008]. URL: [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_3108\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_3108_0.pdf).

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder: study F1J-MC-HMCQ [unveröffentlicht]. 2004.

## 9 Literatur

1. Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004; 184(5): 386-392.
2. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F); diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. Bern: Huber; 2004.
3. Saß H, Wittchen HU, Zaudig M. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen: DSM-IV. Göttingen: Hogrefe; 1998.
4. Quitkin FM, Harrison W, Stewart JW, McGrath PJ, Tricamo E, Ocepek-Welikson K et al. Response to phenelzine and imipramine in placebo nonresponders with atypical depression: a new application of the crossover design. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(4): 319-323.
5. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, De Graaf R, Vollebergh W et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res* 2003; 12(1): 3-21.
6. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. Rahmenkonzept Integrierte Versorgung Depression. *Nervenarzt* 2005; 76(1): 105-121.
7. Judd LL. The clinical course of unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(11): 989-991.
8. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 1999; 156(7): 1000-1006.
9. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991; 52(Suppl): 28-34.
10. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157(2): 229-233.
11. Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. *Neuron* 2000; 28(2): 335-341.
12. Tylee A, Gastpar M, Lepine JP, Mendlewicz J. DEPRES II (Depression Research in European Society II): a patient survey of the symptoms, disability and current management of depression in the community. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14(3): 139-151.
13. Wittchen HU, Müller N, Pfister H, Winter S, Schmidt-kunz B. Affektive, somatoforme und Angststörungen in Deutschland: erste Ergebnisse des bundesweiten Zusatzsurveys "Psychische Störungen". *Gesundheitswesen* 1999; 61(Sonderheft 2): S216-S222.

14. Ormel J, VonKorff M, Oldehinkel AJ, Simon G, Tiemens BG, Üstün TB. Onset of disability in depressed and non-depressed primary care patients. *Psychol Med* 1999; 29(4): 847-853.
15. Bostwick JM, Pankratz VS. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry* 2000; 157(12): 1925-1932.
16. Wittchen HU, Jacobi F. Die Versorgungssituation psychischer Störungen in Deutschland: eine klinisch-epidemiologische Abschätzung anhand des Bundes-Gesundheitssurveys 1998. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2001; 44(10): 993-1000.
17. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289(23): 3095-3105.
18. Wittchen HU, Pfister H, Schmidtkunz B, Winter S, Müller N. Zusatzsurvey "Psychische Störungen" (Bundesgesundheitsurvey 98): Häufigkeit, psychosoziale Beeinträchtigungen und Zusammenhänge mit körperlichen Erkrankungen; Anlagen (Anlagen zum Schlussbericht BMBFBW 01 EH 9701/8). München: Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Klinische Psychologie und Epidemiologie; 2000.
19. Haerter M, Baumeister H. Psychische Komorbidität bei somatischen Erkrankungen: Prävalenz, Ätiologie und Diagnostik. In: Faller H (Ed). *Psychotherapie bei somatischen Erkrankungen: Krankheitsmodelle und Therapiepraxis; störungsspezifisch und schulenübergreifend*. Stuttgart: Thieme; 2005. S. 7-17.
20. Jacobi F, Wittchen HU, Holting C, Höfler M, Pfister H, Müller N et al. Prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med* 2004; 34(4): 597-611.
21. Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE. A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med* 1999; 61(1): 6-17.
22. Brakemeier EL, Normann C, Berger M. Ätiopathogenese der unipolaren Depression: neurobiologische und psychosoziale Faktoren. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2008; 51(4): 379-391.
23. Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(5): 411-418.

24. Delgado PL. How antidepressants help depression: mechanisms of action and clinical response. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(Suppl 4): 25-30.
25. Goodwin FK, Bunney WE Jr. Depressions following reserpine: a reevaluation. *Semin Psychiatry* 1971; 3(4): 435-448.
26. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(7): 597-606.
27. Müller WE, Haen E, Fritze J, Rütger E, Laux G, Bauer M et al. Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI): Antidepressiva mit dualem Wirkmechanismus. *Psychopharmakotherapie* 2004; 11(3): 71-75.
28. Chalon SA, Granier LA, Vandenhende FR, Bieck PR, Bymaster FP, Joliat MJ et al. Duloxetine increases serotonin and norepinephrine availability in healthy subjects: a double-blind, controlled study. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(9): 1685-1693.
29. Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(5): 503-509.
30. Nelson JC. A review of the efficacy of serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitors for treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 1999; 46(9): 1301-1308.
31. Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr* 2005; 10(9): 732-747.
32. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25(6): 871-880.
33. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(9): 851-855.
34. Thase ME. Relapse and recurrence in unipolar major depression: short-term and long-term approaches. *J Clin Psychiatry* 1990; 51(Suppl): 51-57.
35. Thase ME. Achieving remission and managing relapse in depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(Suppl 18): 3-7.

36. Rush AJ, Kupfer DJ. Strategies and tactics in the treatment of depression. In: Gabbard GO (Ed). Treatment of psychiatric disorders. Washington: American Psychiatric Publishing; 2001. S. 1417-1439.
37. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). Am J Psychiatry 2000; 157(4 Suppl): 1-45.
38. Mann JJ. The medical management of depression. N Engl J Med 2005; 353(17): 1819-1834.
39. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23: 56-62.
40. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol 1967; 6(4): 278-296.
41. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry 1979; 134: 382-389.
42. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961; 4: 53-63.
43. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. Clin Psychol Rev 1988; 8(1): 77-100.
44. Demyttenaere K, De Fruyt J. Getting what you ask for: on the selectivity of depression rating scales. Psychother Psychosom 2003; 72(2): 61-70.
45. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare; 1976.
46. Lohse MJ, Lorenzen A, Müller-Oerlinghausen B. Psychopharmaka. In: Schwabe U, Paffrath D (Ed). Arzneiverordnungs-Report 2005. Heidelberg: Springer; 2006. S. 820-864.
47. Smeraldi E, Rizzo F, Crespi G. Double-blind, randomized study of venlafaxine, clomipramine and trazodone in geriatric patients with major depression. Primary Care Psychiatry 1998; 4(4): 189-195.
48. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. J Clin Psychiatry 2007; 68(11): 1723-1732.
49. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. J Clin Psychopharmacol 2008; 28(3): 329-333.

50. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F); klinisch-diagnostische Leitlinien. Bern: Huber; 2005.
51. Saß H, Wittchen HU, Zaudig M, Houben I. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen: Textrevision; DSM-IV-TR. Göttingen: Hogrefe; 2003.
52. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002; 287(14): 1840-1847.
53. Storosum JG, Van Zwieten BJ, Vermeulen HDB, Wohlfarth T, Van den Brink W. Relapse and recurrence prevention in major depression: a critical review of placebo-controlled efficacy studies with special emphasis on methodological issues. *Eur Psychiatry* 2001; 16(6): 327-335.
54. European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression [Online]. 25.04.2002 [Zugriff am 04.09.2006]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/051897en.pdf>.
55. National Institute for Clinical Excellence. Management of depression in primary and secondary care [Online]. 15.12.2004 [Zugriff am 23.12.2007]. (National Clinical Practice Guideline; Band 23). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg023fullguideline.pdf>.
56. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 663-694.
57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [Online]. 19.08.2005 [Zugriff am 23.11.2006]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.
58. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
59. Mallinckrodt CH, Clark WS, David SR. Accounting for dropout bias using mixed-effects models. *J Biopharm Stat* 2001; 11(1-2): 9-21.
60. Perahia DG, Wang F, Mallinckrodt CH, Walker DJ, Detke MJ. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Psychiatry* 2006; 21(6): 367-378.
61. Lieberman JA, Greenhouse J, Hamer RM, Krishnan KR, Nemeroff CB, Sheehan DV et al. Comparing the effects of antidepressants: consensus guidelines for evaluating quantitative reviews of antidepressant efficacy. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30(3): 445-460.



62. Fayers P, Hays R. Assessing quality of life in clinical trials: methods and practice. Oxford: Oxford University Press; 2005.
63. Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, Demitrack M, Sloan DM, Thase ME. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry* 2008; 63(4): 424-434.
64. Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo in the treatment of major depression: study F1J-MC-HMAQ, study group B; clinical study summary #3327 [Online]. In: Lilly Clinical Trial Registry. 16.11.2006 [Zugriff am 30.01.2006]. URL: [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_138\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_138_0.pdf).
65. Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo in the treatment of major depression: study F1J-MC-HMAQ, study group A; clinical study synopsis #3327 [Online]. In: Lilly Clinical Trial Registry. 16.11.2004 [Zugriff am 30.01.2006]. URL: [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_137\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_137_0.pdf).
66. Khan A, Bose A, Alexopoulos GS, Gommoll C, Li D, Gandhi C. Double-blind comparison of escitalopram and duloxetine in the acute treatment of major depressive disorder. *Clin Drug Invest* 2007; 27(7): 481-492.
67. Wade A, Gembert K, Florea I. A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(7): 1605-1614.
68. Nierenberg AA, Greist JH, Mallinckrodt CH, Prakash A, Sambunaris A, Tollefson GD et al. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(2): 401-416.
69. Pigott TA, Prakash A, Arnold LM, Aaronson ST, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM. Duloxetine versus escitalopram and placebo: an 8-month, double-blind trial in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(6): 1303-1318.
70. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh JI, Xu J, Dinkel JJ et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007; 164(6): 900-909.
71. Wise TN, Wiltse CG, Iosifescu DV, Sheridan M, Xu JY, Raskin J. The safety and tolerability of duloxetine in depressed elderly patients with and without medical comorbidity. *Int J Clin Pract* 2007; 61(8): 1283-1293.

72. Perahia DG, Gilaberte I, Wang F, Wiltse CG, Huckins SA, Clemens JW et al. Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2006; 188(4): 346-353.
73. Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB, Wohlreich MM, Watkin JG, Schatzberg AF. Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2005; 39(1): 43-53.
74. Brecht S, Courtecuisse C, Debieuvre C, Croenlein J, Desai D, Raskin J et al. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(11): 1707-1716.
75. Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(3): 225-231.
76. Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, Demitrack MA, Bitter I. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14(6): 457-470.
77. Weyer G. Internationale Skalen für Psychiatrie. Göttingen: Beltz-Test; 2005.
78. Chan ISF. Exact tests of equivalence and efficacy with a non-zero lower bound for comparative studies. *Stat Med* 1998; 17: 1403-1413.
79. Haberfellner EM. A review of the assessment of antidepressant-induced sexual dysfunction used in randomized, controlled clinical trials. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40(5): 173-182.
80. Clavet GJ, Clayton AH, McGarvey EL. Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ) [Online]. In: PROQOLID Patient-Reported Outcome and Quality Of Life Instruments Database. 12.2007 [Zugriff am 19.08.2008]. URL: [http://www.proqolid.org/instruments/changes\\_in\\_sexual\\_functioning\\_questionnaire\\_csfq?fromSearch=yes](http://www.proqolid.org/instruments/changes_in_sexual_functioning_questionnaire_csfq?fromSearch=yes).
81. Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, randomized, controlled evaluation of the effects of venlafaxine on blood pressure of patients being treated for major depression: study 0600A1-343-US-GMR-25304 [unveröffentlicht].
82. Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, placebo-controlled, comparative study of extended release formulation of venlafaxine and imipramine on the time of onset of antidepressant response in patients with severe major depression: study 0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642 [unveröffentlicht].

83. Benkert O, Grunder G, Wetzel H, Hackett D. A randomized, double-blind comparison of a rapidly escalating dose of venlafaxine and imipramine in inpatients with major depression and melancholia. *J Psychiatr Res* 1996; 30(6): 441-451.
84. Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, placebo-controlled, parallel-group, comparative study of venlafaxine and fluoxetine in depressed outpatients to measure onset of clinical activity: study 0600A1-372-US-GMR-32822 [unveröffentlicht].
85. Shelton RC, Haman KL, Rapaport MH, Kiev A, Smith WT, Hirschfeld RMA et al. A randomized, double-blind, active-control study of sertraline versus venlafaxine XR in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(11): 1674-1681.
86. Sir A, D'Souza RF, Uguz S, George T, Vahip S, Hopwood M et al. Randomized trial of sertraline versus venlafaxine XR in major depression: efficacy and discontinuation symptoms. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(10): 1312-1320.
87. Wyeth Pharma GmbH. A randomized, double-blind, parallel group comparison of venlafaxine and maprotiline capsules in outpatients with major depression: study 0600A-321-GMR-18105 [unveröffentlicht].
88. Rudolph RL, Feiger AD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. *J Affect Disord* 1999; 56(2-3): 171-181.
89. Silverstone PH, Ravindran A. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(1): 22-28.
90. Simon JS, Aguiar LM, Kunz NR, Lei D. Extended-release venlafaxine in relapse prevention for patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2004; 38(3): 249-257.
91. Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB et al. The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) Study: outcomes from the 2-year and combined maintenance phases. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(8): 1246-1256.
92. Kocsis JH, Thase ME, Trivedi MH, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB et al. Prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine ER in a 1-year maintenance phase from the PREVENT Study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(7): 1014-1023.
93. Montgomery SA, Entsuah R, Hackett D, Kunz NR, Rudolph RL. Venlafaxine versus placebo in the preventive treatment of recurrent major depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(3): 328-336.

94. Samuelian JC, Hackett D. A randomized, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and clomipramine in outpatients with major depression. *J Psychopharmacol (Oxf)* 1998; 12(3): 273-278.
95. Mendels J, Johnston R, Mattes J, Riesenbergr R. Efficacy and safety of b.i.d. doses of venlafaxine in a dose-response study. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29(2): 169-174.
96. Corya SA, Williamson D, Sanger TM, Briggs SD, Case M, Tollefson G. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2006; 23(6): 364-372.
97. Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, double-dummy, randomized study of the efficacy and safety of venlafaxine extended release (ER) compared to citalopram in depressed patients unresponsive to treatment with SSRI's: study 0600B-671-UK [unveröffentlicht].
98. Benkert O, Szegedi A, Philipp M, Kohner R, Heinrich C, Heukels A et al. Mirtazapine orally disintegrating tablets versus venlafaxine extended release: a double-blind, randomized multicenter trial comparing the onset of antidepressant response in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26(1): 75-78.
99. Bielski RJ, Ventura D, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(9): 1190-1196.
100. Gentil V, Benedictis E, Kerr-Correa F, Moreno R, Busnello ED, De Campos JA et al. Double-blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in outpatients with major depression with or without melancholia. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2000; 14(1): 61-66.
101. Montgomery SA, Huusom AKT, Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology* 2004; 50(1): 57-64.
102. Sauer H, Huppertz-Helmhold S, Dierkes W. Efficacy and safety of venlafaxine ER vs. amitriptyline ER in patients with major depression of moderate severity. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36(5): 169-175.
103. Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, randomized 8-week, comparative study of the safety and efficacy of venlafaxine and paroxetine: study 0600A1-349-NE-UK-CSR-40241 [unveröffentlicht].
104. Wyeth Pharma GmbH. A double-blind randomized 6-week study of the safety and efficacy of effexor (venlafaxine) compared with moclobemide in the treatment of major depression: study 0600A1-351-GE-CSR-43127 [unveröffentlicht].

105. Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, Chouinard G, Crowder JE, Diamond BI et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14(2): 99-106.
106. Lecrubier Y, Bourin M, Moon CAL, Schifano F, Blanchard C, Danjou P et al. Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95(6): 485-493.
107. GlaxoSmithKline. A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, flexible dose study evaluating the efficacy, safety and tolerability of extended-release bupropion hydrochloride (150mg - 300mg once daily), extended-release venlafaxine hydrochloride (75mg - 150mg once daily) and placebo in subjects with major depressive disorder: study AK130939 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 06.02.2006 [Zugriff am 22.01.2008]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/bupropion/III\\_AK130939.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/bupropion/III_AK130939.pdf).
108. GlaxoSmithKline. A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, flexible dose study evaluating the efficacy, safety and tolerability of extended-release bupropion hydrochloride (150mg - 300mg once daily), extended-release venlafaxine hydrochloride (75mg - 150mg once daily) and placebo in subjects with major depressive disorder: study WXL101497 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 06.02.2006 [Zugriff am 22.01.2008]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/bupropion/III\\_WXL101497.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/bupropion/III_WXL101497.pdf).
109. Allard P, Gram L, Timdahl K, Behnke K, Hanson M, Sogaard J. Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(12): 1123-1130.
110. Schatzberg AF, Roose S. A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14(4): 361-370.
111. Trick L, Stanley N, Rigney U, Hindmarch I. A double-blind, randomized, 26-week study comparing the cognitive and psychomotor effects and efficacy of 75 mg (37.5 mg b.i.d.) venlafaxine and 75 mg (25 mg mane, 50 mg nocte) dothiepin in elderly patients with moderate major depression being treated in general practice. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2004; 18(2): 205-214.
112. De Vasconcelos Cunha UG, Lopes Rocha F, Avila de Melo R, Alves Valle E, De Souza Neto JJ, Mendes Brega R et al. A placebo-controlled double-blind randomized study of venlafaxine in the treatment of depression in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24(1): 36-41.

113. Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB et al. The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) Study: outcomes from the acute and continuation phases. *Biol Psychiatry* 2007; 62(12): 1371-1379.
114. Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. Venlafaxine versus nortriptyline in the treatment of elderly depressed inpatients: a randomised, double-blind, controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22(12): 1247-1254.
115. Tzanakaki M, Guazzelli M, Nimatoudis I, Zissis NP, Smeraldi E, Rizzo F. Increased remission rates with venlafaxine compared with fluoxetine in hospitalized patients with major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15(1): 29-34.
116. Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Pailles J. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9(3): 139-143.
117. Mehtonen OP, Sogaard J, Roponen P, Behnke K. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(2): 95-100.
118. Wyeth Pharma GmbH. Double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in patients with major depression and melancholia: study GMA-016-CSR [unveröffentlicht].
119. Mahapatra SN, Hackett D. A randomised, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and dothiepin in geriatric patients with major depression. *Int J Clin Pract* 1997; 51(4): 209-213.
120. Zhang JD, Feng RM, Ma C. A double blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in treatment of depression. *Guangzhou Medical Journal* 2000; 31(3): 8-9.
121. Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, randomized 8-week study of the safety and efficacy of venlafaxine extended release (ER) compared to fluoxetine in patients with moderate to severe depression: study TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156 [unveröffentlicht].
122. Johnson EM, Whyte E, Mulsant BH, Pollock BG, Weber E, Begley AE et al. Cardiovascular changes associated with venlafaxine in the treatment of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14(9): 796-802.
123. Silverstone PH, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder and comorbid generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(7): 523-529.

124. Dolorgiet. Tofranil 25: Fachinformation [Online]. 05.2009 [Zugriff am 08.05.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
125. Temmler Pharma. Pryleugan 25: Fachinformation [Online]. 07.2004 [Zugriff am 13.12.2007]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
126. Cymbalta: Fachinformation [Online]. 04.2009 [Zugriff am 20.04.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
127. Lundbeck. Cipralex 10 mg/20 mg Filmtabletten: Fachinformation [Online]. 04.2008 [Zugriff am 16.09.2008]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
128. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the food and drug administration. *PLoS Medicine* [Online] 2008; 5(2): 0260-0268.
129. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358(3): 252-260.
130. Angst J, Preisig M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients: results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1995; 146(1): 5-16.
131. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Shea MT, Warshaw M et al. Recovery from major depression: a 10-year prospective follow-up across multiple episodes. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(11): 1001-1006.
132. Quitkin FM, Rabkin JD, Markowitz JM, Stewart JW, McGrath PJ, Harrison W. Use of pattern analysis to identify true drug response: a replication. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44(3): 259-264.
133. Angst J. Severity of depression and benzodiazepine co-medication in relationship to efficacy of antidepressants in acute trials: a meta-analysis of moclobemide trials. *Hum Psychopharmacol* 1993; 8(6): 401-406.
134. Khan A, Leventhal RM, Khan SR, Brown WA. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22(1): 40-45.
135. Montgomery SA. Alternatives to placebo-controlled trials in psychiatry. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9(3): 265-269.

136. Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD003012.
137. Trivedi MH, Rush H. Does a placebo run-in or a placebo treatment cell affect the efficacy of antidepressant medications? *Neuropsychopharmacology* 1994; 11(1): 33-43.
138. Kramer M. Placebo run-in for antidepressant trials. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15(1): 105.
139. Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *BMJ* 1995; 310(6992): 1433-1438.
140. Hotopf M, Hardy R, Lewis G. Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity. *Br J Psychiatry* 1997; 170(2): 120-127.
141. Montgomery SA, Henry J, McDonald G, Dinan T, Lader M, Hindmarch I et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of discontinuation rates. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9(1): 47-53.
142. Leon AC. Measuring onset of antidepressant action in clinical trials: an overview of definitions and methodology. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl 4): 12-16.
143. Moncrieff J. Are antidepressants overrated? A review of methodological problems in antidepressant trials. *J Nerv Ment Dis* 2001; 189(5): 288-295.
144. Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *Br Med J* 2005; 331(7509): 155-157.
145. Montgomery SA. Clinically relevant effect sizes in depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994; 4(3): 283-284.
146. Cipriani A, Signoretti A, Furukawa TA, Churchill R, Tomelleri S, Omori IM et al. Venlafaxine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD006530.
147. Nose M, Cipriani A, Furukawa TA, Omori IM, Churchill R, McGuire HF et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD006533.
148. Gartlehner G, Hansen RA, Thieda P, De Vaugh-Geiss AM, Gaynes BN, Krebs EE et al. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression: AHRQ Publication no. 07-EHC007-EF [Online]. 01.2007



[Zugriff am 20.04.2007]. (Comparative Effectiveness Reviews; Band 7). URL:  
[http://effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/Antidepressants\\_Final\\_Report.pdf](http://effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/Antidepressants_Final_Report.pdf).

149. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 2008; 9(2): 105-121.

150. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* 2003; 41(5): 582-592.

151. Duru G, Fantino B. The clinical relevance of changes in the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale using the minimum clinically important difference approach. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(5): 1329-1335.

152. Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(2): 102-109.

153. Mallinckrodt CH, Prakash A, Houston JP, Swindle R, Detke MJ, Fava M. Differential antidepressant symptom efficacy: placebo-controlled comparisons of duloxetine and SSRIs (fluoxetine, paroxetine, escitalopram). *Neuropsychobiology* 2007; 56(2-3): 73-85.

154. Thase ME, Pritchett YL, Ossanna MJ, Swindle RW, Xu J, Detke MJ. Efficacy of duloxetine and selective serotonin reuptake inhibitors: comparisons as assessed by remission rates in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27(6): 672-676.

155. Cookson J, Gilaberte I, Desai D, Kajdasz DK. Treatment benefits of duloxetine in major depressive disorder as assessed by Number Needed to Treat. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21(5): 267-273.

156. Bauer M, Tharmanathan P, Volz HP, Möller HJ, Freemantle N. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259(3): 172-185.

157. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 396-404.

158. Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Shelton RC. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry* 2007; 62(11): 1217-1227.

159. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9665): 746-758.
160. Mallinckrodt CH, Prakash A, Andorn AC, Watkin JG, Wohlreich MM. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder: a closer look at efficacy and safety data across the approved dose range. *J Psychiatr Res* 2006; 40(4): 337-348.
161. Spielmans GI. Duloxetine does not relieve painful physical symptoms in depression: a meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2008; 77(1): 12-16.
162. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? *Pain* 1997; 72(1-2): 95-97.
163. Bodian CA, Freedman G, Hossain S, Eisenkraft JB, Beilin Y. The visual analog scale for pain: clinical significance in postoperative patients. *Anesthesiology* 2001; 95(6): 1356-1361.
164. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23(2): 129-138.
165. European Medicines Agency. Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain [Online]. 24.01.2007 [Zugriff am 05.03.2009]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/025203enfin.pdf>.
166. Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain* 2003; 4(7): 407-414.
167. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression: management of depression in primary and secondary care. London and Leicester: British Psychological Society and Gaskell; 2004. (National Clinical Practice Guideline; Band 23). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG23fullguideline.pdf>.
168. Food and Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures; use in medical product development to support labeling claims; draft guidance [Online]. 02.2006 [Zugriff am 29.04.2009]. URL: <http://www.fda.gov/cder/guidance/5460dft.pdf>.
169. Mohs RC, Forester B, Wiltse C, Raskin J, Xu J, Doraiswamy PM. A brief battery for the assessment of cognition in antidepressant trials in older persons [Poster]. American Psychiatric Association; 21.-26.05.2005; Atlanta, USA.
170. Galen Research. Quality of Life in Depression Scale (QLDS) [Online]. In: PROQOLID Patient-Reported Outcome and Quality Of Life Instruments Database. 07.2007 [Zugriff am

02.04.2008]. URL:

[http://www.proqolid.org/instruments/quality\\_of\\_life\\_in\\_depression\\_scale\\_qlds?fromSearch=yes](http://www.proqolid.org/instruments/quality_of_life_in_depression_scale_qlds?fromSearch=yes).

171. Laughren TP. Memorandum: overview for December 13 meeting of Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee (PDAC) [Online]. 16.11.2006 [Zugriff am 08.12.2006]. URL: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/AC/06/briefing/2006-4272b1-01-FDA.pdf>.

172. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(3): 332-339.

173. Frampton JE, Plosker GL. Duloxetine: a review of its use in the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs* 2007; 21(7): 581-609.

174. Cipriani A, Geddes JR, Barbui C. Venlafaxine for major depression: more evidence that risks outweigh benefits for most patients? *BMJ* 2007; 334(7587): 215-216.

175. Gartlehner G, Thieda P, Hansen RA, Gaynes BN, Deveaugh-Geiss A, Krebs EE et al. Comparative risk for harms of second-generation antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2008; 31(10): 851-865.

176. Wernicke J, Lledo A, Raskin J, Kajdasz DK, Wang F. An evaluation of the cardiovascular safety profile of duloxetine: findings from 42 placebo-controlled studies. *Drug Saf* 2007; 30(5): 437-455.

177. Wernicke JF, Prakash A, Kajdasz DK, Houston J. Safety and tolerability of duloxetine treatment of diabetic peripheral neuropathic pain between patients with and without cardiovascular conditions. *J Diabetes Complications* 01.09.2008 [Epub ahead of print].

178. Delgado PL, Brannan SK, Mallinckrodt CH, Tran PV, McNamara RK, Wang F et al. Sexual functioning assessed in 4 double-blind placebo- and paroxetine-controlled trials of duloxetine for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(6): 686-692.

179. Shelton RC, Andorn AC, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM, Raskin J, Watkin JG et al. Evidence for the efficacy of duloxetine in treating mild, moderate, and severe depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22(6): 348-355.

180. Schmitt AB, Bauer M, Volz HP, Möller HJ, Jiang Q, Ninan PT et al. Differential effects of venlafaxine in the treatment of major depressive disorder according to baseline severity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 03.03.2009 [Epub ahead of print].

181. Schmitt AB, Volz HP, Wiedemann K, Fritze J, Loeschmann PA. Therapieeffekte durch Venlafaxine auf die Arbeitsfähigkeit im Vergleich zu Serotonin-Wiederaufnahmehemmern

bei majorer Depression verschiedener Schweregrade. Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement 2008; 13: 269-275.

182. Piquart M, Duberstein PR, Lyness JM. Treatments for later-life depressive conditions: a meta-analytic comparison of pharmacotherapy and psychotherapy. Am J Psychiatry 2006; 163(9): 1493-1501.

183. Nelson JC, Delucchi K, Schneider LS. Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: a meta-analysis of the evidence. Am J Geriatr Psychiatry 2008; 16(7): 558-567.

184. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [Online]. 27.05.2008 [Zugriff am 08.10.2008]. URL: [http://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_3\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf).

185. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Depression). Arzneimittelordnung in der Praxis (AVP) 2006; 2: 1-41.

186. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2009 [Online]. 06.01.2009 [Zugriff am 29.04.2009]. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2009/atc-ddd-amtlich-2009.pdf>.

187. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan; Auftrag A05-20A [Online]. 20.05.2008 [Zugriff am 21.10.2008]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-20A\\_Dokumentation\\_u\\_Wuerdigung\\_der\\_Stellungnahmen\\_zum\\_Berichtsplan\\_SNRI\\_bei\\_Patienten\\_mit\\_Depressionen.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-20A_Dokumentation_u_Wuerdigung_der_Stellungnahmen_zum_Berichtsplan_SNRI_bei_Patienten_mit_Depressionen.pdf).

188. Poirier MF, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression: double-blind, randomised comparison. Br J Psychiatry 1999; 175(1): 12-16.

189. Ballus C, Quiros G, De Flores T, De la Torre J, Palao D, Rojo L et al. The efficacy and tolerability of venlafaxine and paroxetine in outpatients with depressive disorder or dysthymia. Int Clin Psychopharmacol 2000; 15(1): 43-48.

190. Zanardi R, Franchini L, Serretti A, Perez J, Smeraldi E. Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double-blind controlled study. J Clin Psychiatry 2000; 61(1): 26-29.

191. De Nayer A, Geerts S, Ruelens L, Schittecatte M, De Bleeker E, Van Eeckhoutte I et al. Venlafaxine compared with fluoxetine in outpatients with depression and concomitant anxiety. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(2): 115-120.
192. Oslin DW, Ten Have TR, Streim JE, Datto CJ, Weintraub D, DiFilippo S et al. Probing the safety of medications in the frail elderly: evidence from a randomized clinical trial of sertraline and venlafaxine in depressed nursing home residents. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(8): 875-882.
193. Li Y, Zhang XN, Wu ZM. Comparative study on the effects of paroxetine and venlafaxine in treating depression [Chinesisch]. *Zhongguo Linchuang Kangfu* 2004; 8(21): 4174-4175.
194. Wyeth Pharma. Randomised double-blind parallel-group comparison of the efficacy and safety of venlafaxine versus fluoxetine in the treatment of moderately depressed outpatients: study 0600A-626-NL [unveröffentlicht].
195. Wyeth Pharma. A randomized double-blind comparison of the efficacy and safety of venlafaxine versus paroxetine in the treatment of inpatient and outpatient with major depression: study 600A-632-NO-SW [unveröffentlicht].
196. Guelfi JD, Ansseau M, Timmerman L, Korsgaard S. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(4): 425-431.
197. Shrivastava RK, Cohn C, Crowder J, Davidson J, Dunner D, Feighner J et al. Long-term safety and clinical acceptability of venlafaxine and imipramine in outpatients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14(5): 322-329.
198. Thase ME, Clayton AH, Haight BR, Thompson AH, Modell JG, Johnston JA. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26(5): 482-488.
199. Leon AC, Blier P, Culpepper L, Gorman JM, Hirschfeld RM, Nierenberg AA et al. An ideal trial to test differential onset of antidepressant effect. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl 4): 34-36.
200. Mulder RT, Joyce PR, Frampton CM, Luty SE, Sullivan PF. Six months of treatment for depression: outcome and predictors of the course of illness. *Am J Psychiatry* 2006; 163(1): 95-100.
201. Tyrer P, Owen RT, Cicchetti DV. The brief scale for anxiety: a subdivision of the comprehensive psychopathological rating scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47(9): 970-975.

202. Sajatovic M, Ramirez LF. Rating scales in mental health. Hudson: Lexi-Comp; 2003.
203. Rush AJ, First MB, Blacker D. Handbook of psychiatric measures. Washington: American Psychiatric Press; 2008.
204. Fehnel SE, Bann CM, Hogue SL, Kwong WJ, Mahajan SS. The development and psychometric evaluation of the Motivation and Energy Inventory (MEI). *Qual Life Res* 2004; 13(7): 1321-1336.
205. Bates ME, Lemay EP Jr. The d2 test of attention: construct validity and extensions in scoring techniques. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10(3): 392-400.
206. Broadbent DE, Cooper PF, FitzGerald P, Parkes KR. The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *Br J Clin Psychol* 1982; 21(Pt 1): 1-16.
207. Paykel ES. The clinical interview for depression: development, reliability and validity. *J Affect Disord* 1985; 9(1): 85-96.
208. EuroQol Group. Euroqol EQ-5D (EQ-5D) [Online]. In: PROQOLID Patient-Reported Outcome and Quality Of Life Instruments Database. 08.2007 [Zugriff am 02.04.2008]. URL: [http://www.proqolid.org/instruments/euroqol\\_eq\\_5d\\_eq\\_5d?fromSearch=yes](http://www.proqolid.org/instruments/euroqol_eq_5d_eq_5d?fromSearch=yes).
209. Mazumdar S, Reynolds CF 3rd., Houck PR, Frank E, Dew MA, Kupfer DJ. Quality of life in elderly patients with recurrent major depression: a factor analysis of the General Life Functioning Scale. *Psychiatry Res* 1996; 63(2-3): 183-190.
210. Endicott J, Nee J. Endicott Work Productivity Scale (EWPS) [Online]. In: PROQOLID Patient-Reported Outcome and Quality Of Life Instruments Database. 10.2007 [Zugriff am 02.04.2008]. URL: [http://www.proqolid.org/instruments/endicott\\_work\\_productivity\\_scale\\_ewps?fromSearch=yes](http://www.proqolid.org/instruments/endicott_work_productivity_scale_ewps?fromSearch=yes).
211. Reilly M. Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) [Online]. In: PROQOLID Patient-Reported Outcome and Quality Of Life Instruments Database. 06.2007 [Zugriff am 03.04.2008]. URL: [http://www.proqolid.org/instruments/work\\_productivity\\_and\\_activity\\_impairment\\_questionnaire\\_wpai?fromSearch=yes](http://www.proqolid.org/instruments/work_productivity_and_activity_impairment_questionnaire_wpai?fromSearch=yes).
212. Barsky AJ, Wyshak G, Klerman GL. Hypochondriasis: an evaluation of the DSM-III criteria in medical outpatients. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43(5): 493-500.
213. Berwick DM, Murphy JM, Goldman PA, Ware JE Jr., Barsky AJ, Weinstein MC. Performance of a five-item mental health screening test. *Med Care* 1991; 29(2): 169-176.

214. Kellner R. A symptom questionnaire. J Clin Psychiatry 1987; 48(7): 268-274.

## Anhang A – Suchstrategien

### Suchstrategie MEDLINE (einschließlich Pre-Medline)

(Suchmaske Ovid)

Primäre Suche am 02.01.2006

#	Search History
1	exp Neurotic Disorders/
2	exp Depressive Disorder/
3	exp Depression/
4	depress\$.ab,hw,ot,sh,ti.
5	neurotic disorder\$.ab,hw,ot,sh,ti.
6	seasonal affective disorder\$.ab,hw,ot,sh,ti.
7	dysthymi\$.ab,hw,ot,sh,ti.
8	melanchol\$.ab,hw,ot,sh,ti.
9	or/1-8
10	(SNRI\$ or SSNRI\$).ab,hw,ot,sh,ti.
11	(Duloxetine\$ or Cymbalta).ab,ot,mf,tn,sh,ti,hw.
12	(Venlafaxin\$ or Dobupal or Effexor or efexor or Trevilor or Vandral).ab,ot,mf,tn,sh,ti,hw.
13	or/10-12
14	randomized controlled trial.pt.
15	controlled clinical trial.pt.
16	exp Randomized Controlled Trials/
17	random allocation.ab,hw,ot,sh,ti.
18	exp Random Allocation/
19	random\$.ti.
20	exp Double-Blind Method/
21	exp Single-Blind Method/
22	((singl\$ or doubl\$ or tripl\$ or trebl\$) and (blind\$ or mask\$ or dummy\$)).ab,hw,ot,sh,ti.
23	(random\$ and (trial or study)).ab,hw,ot,sh,ti.



#	Search History
24	or/14-23
25	Meta Analysis/
26	exp Review Literature/
27	(metaanaly\$ or (meta and analy\$) or ((review\$ or search\$) and (medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$))).ab,hw,ot,sh,ti,pt.
28	or/25-27
29	9 and 13 and 28
30	9 and 13 and 24

Für die Nachrecherche wurde die Suchsyntax nicht verändert. Die Nachrecherche fand am 09.01.2008 statt.

### Suchstrategie EMBASE (ab 1980)

(Suchmaske Ovid)

Primäre Suche am 02.01.2006

#	Search History
1	exp Depression/
2	exp Neurosis/
3	depress\$.ab,hw,ot,sh,ti.
4	neurotic disorder\$.ab,hw,ot,sh,ti.
5	seasonal affective disorder\$.ab,hw,ot,sh,ti.
6	dysthymi\$.ab,hw,ot,sh,ti.
7	melanchol\$.ab,hw,ot,sh,ti.
8	or/1-7
9	(SNRI\$ or SSNRI\$).ab,hw,ot,sh,ti.
10	"selective serotonin and noradrenalin uptake inhibitor"/
11	exp DULOXETINE OXALATE/ or exp DULOXETINE/
12	(Duloxetin\$ or Cymbalta).ab,ot,mf,tn,sh,ti,hw.
13	exp VENLAFAXINE/
14	(Venlafaxin\$ or Dobupal or Effexor or efexor or Trevilor or Vandral).ab,ot,mf,tn,sh,ti,hw.
15	or/9-14
16	randomized controlled trial.ab,hw,ot,sh,ti.
17	controlled clinical trial.ab,hw,ot,sh,ti.
18	Randomized Controlled Trial/
19	exp randomization/
20	random allocation.ab,hw,ot,sh,ti.
21	random\$.ti.
22	Double Blind Procedure/
23	Single Blind Procedure/
24	((singl\$ or doubl\$ or tripl\$ or trebl\$) and (blind\$ or mask\$ or dummy\$)).ab,hw,ot,sh,ti.

#	Search History
25	(random\$ and (trial or study)).ab,hw,ot,sh,ti.
26	or/16-25
27	Meta Analysis/
28	Systematic Review/
29	(metaanaly\$ or (meta and analy\$) or ((review\$ or search\$) and (medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$))).ab,hw,ot,sh,ti,pt.
30	or/27-29
31	8 and 15 and 30
32	8 and 15 and 26

Für die Nachrecherche wurde die Suchsyntax nicht verändert. Die Nachrecherche fand am 09.01.2008 statt.

## Suchstrategie in PsycINFO

(Suchmaske Ovid)

Primäre Suche am 02.01.2006

#	Search History
1	exp Major Depression/
2	exp "Depression (Emotion)"/
3	exp Seasonal Affective Disorder/
4	depress\$.ab,hw,ot,sh,ti.
5	neurotic disorder\$.ab,hw,ot,sh,ti.
6	seasonal affective disorder\$.ab,hw,ot,sh,ti.
7	dysthymi\$.ab,hw,ot,sh,ti.
8	melanchol\$.ab,hw,ot,sh,ti.
9	or/1-8
10	(SNRI\$ or SSNRI\$).ab,hw,ot,sh,ti.
11	(Duloxetine\$ or Cymbalta).ab,ot,mf,tn,sh,ti,hw.
12	exp Venlafaxine/
13	(Venlafaxin\$ or Dobupal or Effexor or efexor or Trevilor or Vandral).ab,ot,mf,tn,sh,ti,hw.
14	or/10-13
15	randomized controlled trial.ab,hw,ot,sh,ti.
16	controlled clinical trial.ab,hw,ot,sh,ti.
17	random allocation.ab,hw,ot,sh,ti.
18	random\$.ti.
19	blind procedure.ab,hw,ot,sh,ti.
20	((singl\$ or doubl\$ or tripl\$ or trebl\$) and (blind\$ or mask\$ or dummy\$)).ab,hw,ot,sh,ti.
21	(random\$ and (trial or study)).ab,hw,ot,sh,ti.
22	or/15-21
23	Meta Analysis/
24	Literature Review/

#	Search History
25	(metaanaly\$ or (meta and analy\$) or ((review\$ or search\$) and (medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$))).ab,hw,ot,sh,ti,pt.
26	or/23-25
27	9 and 14 and 26
28	9 and 14 and 22

Für die Nachrecherche wurde die Suchsyntax nicht verändert. Die Nachrecherche fand am 09.01.2008 statt.

### **Suchstrategie in PSYINDEX**

Primäre Suche am 02.01.2006

Suchstrategie:

SSNRI\$ or SNRI\$ or Duloxetine\$ or Cymbalta or Venlafaxin\$ or Dobupal or Effexor or Efexor or Trevilor or Vandal
---

Für die Nachrecherche wurde die Suchsyntax nicht verändert. Die Nachrecherche fand am 09.01.2008 statt.

## Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken CENTRAL, CDSR, DARE und HTA

Primäre Suche am 02.01.2006

#	Search History
1	MeSH descriptor Neurotic Disorders explode all trees in MeSH products
2	MeSH descriptor Depressive Disorder explode all trees in MeSH products
3	MeSH descriptor Depression explode all trees in MeSH products
4	depress* in All Fields in all products
5	neuroti* in All Fields in all products
6	"seasonal affective disorder*" in All Fields in all products
7	dysthym* in All Fields in all products
8	melancholi* in All Fields in all products
9	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)
10	(SNRI* or SSNRI*) in All Fields in all products
11	(Duloxetine* or Cymbalta) in All Fields in all products
12	(Venlafaxin* or Dobupal or Effexor or Efexor or Trevilor or Vandral) in All Fields in all products
13	(#10 OR #11 OR #12)
14	(#9 AND #13)

Für die Nachrecherche wurde die Suchsyntax nicht verändert. Die Nachrecherche fand am 10.01.2008 statt.

## **Anhang B – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen**

**Ausschlussgrund:** keine relevante Vergleichsgruppe gemäß Berichtsplan (nicht E3)

1. Amsterdam JD, Hooper MB, Amchin J. Once- versus twice-daily venlafaxine therapy in major depression: a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(5): 236-240.
2. Fava M, Detke MJ, Balestrieri M, Wang F, Raskin J, Perahia D. Management of depression relapse: re-initiation of duloxetine treatment or dose increase. *J Psychiatr Res* 2006; 40(4): 328-336.
3. Guelfi JD, Anseau M, Timmerman L, Korsgaard S. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(4): 425-431.
4. Shrivastava RK, Cohn C, Crowder J, Davidson J, Dunner D, Feighner J et al. Long-term safety and clinical acceptability of venlafaxine and imipramine in outpatients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14(5): 322-329.
5. Thase ME, Clayton AH, Haight BR, Thompson AH, Modell JG, Johnston JA. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26(5): 482-488.

**Ausschlussgrund:** gepoolte Analysen und Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation (A3)

1. Brannan SK, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Tollefson GD. Onset of action for duloxetine 60 mg once daily: double-blind, placebo-controlled studies. *J Psychiatr Res* 2005; 39(2): 161-172.
2. Burt VK, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Stewart DE. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in women ages 40 to 55 years. *Psychosomatics* 2005; 46(4): 345-354.
3. Davidson JRT, Meoni P, Haudiquet V, Cantillon M, Hackett D. Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms. *Depress Anxiety* 2002; 16(1): 4-13.
4. Delgado PL, Brannan SK, Mallinckrodt CH, Tran PV, McNamara RK, Wang F et al. Sexual functioning assessed in 4 double-blind placebo- and paroxetine-controlled trials of duloxetine for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(6): 686-692.
5. Dunner DL, Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Detke MJ. Duloxetine in treatment of anxiety symptoms associated with depression. *Depress Anxiety* 2003; 18(2): 53-61.



6. Entsuah AR, Bradley MM, Littman GS. Cumulative mean change procedure: application to a comparative trial of venlafaxine, imipramine, and placebo in the treatment of major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994; 18(4): 695-706.
7. Entsuah R, Chitra R. A benefit-risk analysis of once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33(4): 671-676.
8. Entsuah R, Derivan A, Kikta D. Early onset of antidepressant action of venlafaxine: pattern analysis in intent-to-treat patients. *Clin Ther* 1998; 20(3): 517-526.
9. Entsuah R, Gorman JM. Global benefit-risk assessment of antidepressants: venlafaxine XR and fluoxetine. *J Psychiatr Res* 2002; 36(3): 111-118.
10. Entsuah R, Gao B. Global benefit-risk evaluation of antidepressant action: Comparison of pooled data for venlafaxine, SSRIs, and placebo. *CNS Spectrums* 2002; 7(12): 882-888.
11. Fava M, Mulroy R, Alpert J, Nierenberg AA, Rosenbaum JF. Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *Am J Psychiatry* 1997; 154(12): 1760-1762.
12. Fava M, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Wohlreich MM. The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates? *J Clin Psychiatry* 2004; 65(4): 521-530.
13. Feighner JP, Entsuah AR, McPherson MK. Efficacy of once-daily venlafaxine extended release (XR) for symptoms of anxiety in depressed outpatients. *J Affect Disord* 1998; 47(1-3): 55-62.
14. Fernandez JL, Montgomery S, Francois C. Evaluation of the cost effectiveness of escitalopram versus venlafaxine XR in major depressive disorder. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(2): 155-167.
15. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Hudson J, Iyengar S, Demitrack MA. Effects of duloxetine on painful physical symptoms associated with depression. *Psychosomatics* 2004; 45(1): 17-28.
16. Gorenstein C, Andrade L, Moreno RA, Artes R. Social adjustment in depressed patients treated with venlafaxine and amitriptyline. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17(4): 171-175.
17. Greist J, McNamara RK, Mallinckrodt CH, Rayamajhi JN, Raskin J. Incidence and duration of antidepressant-induced nausea: duloxetine compared with paroxetine and fluoxetine. *Clin Ther* 2004; 26(9): 1446-1455.
18. Gründer G, Wetzell H, Schlösser R, Benkert O. Subchronic antidepressant treatment with venlafaxine or imipramine and effects on blood pressure and heart rate: assessment by automatic 24-hour monitoring. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29(2): 72-78.

19. Hirschfeld RMA, Mallinckrodt C, Lee TC, Detke MJ. Time course of depression-symptom improvement during treatment with duloxetine. *Depress Anxiety* 2005; 21(4): 170-177.
20. Kelsey JE. Dose-response relationship with venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16(3 Suppl 2): 21-26.
21. Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: a replication analysis of the Food and Drug Administration Database. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4(2): 113-118.
22. Khan A, Fabre LF, Rudolph R. Venlafaxine in depressed outpatients. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27(2): 141-144.
23. Lenderking WR, Tennen H, Nackley JF, Hale MS, Turner RR, Testa MA. The effects of venlafaxine on social activity level in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(3): 157-163.
24. Mallick R, Chen J, Entsuah AR, Schatzberg AF. Depression-free days as a summary measure of the temporal pattern of response and remission in the treatment of major depression: a comparison of venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and placebo. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(3): 321-330.
25. Mallinckrodt CH, Watkin JG, Liu C, Wohlreich MM, Raskin J. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a comparison of efficacy in patients with and without melancholic features. *BMC Psychiatry* [Online] 2005; 5: 1. URL: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-244X-5-1.pdf>.
26. Nelson JC, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Kennedy JS. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in older patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13(3): 227-235.
27. Pedersen RD, Pally AG, Rudolph RL. Can improvement in well-being and functioning be distinguished from depression improvement in antidepressant clinical trials? *Qual Life Res* 2002; 11(1): 9-17.
28. Priest RG. Cost-effectiveness of venlafaxine for the treatment of major depression in hospitalized patients. *Clin Ther* 1996; 18(2): 347-358.
29. Schweizer E, Weise C, Clary C, Fox I, Rickels K. Placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11(4): 233-236.
30. Silverstone PH, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder and comorbid generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(7): 523-529.
31. Stahl SM, Entsuah R, Rudolph RL. Comparative efficacy between venlafaxine and SSRIs: a pooled analysis of patients with depression. *Biol Psychiatry* 2002; 52(12): 1166-1174.

32. Thase ME, Entsuah R, Cantillon M, Kornstein SG. Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs: sex-age interactions. *J Womens Health (Larchmt)* 2005; 14(7): 609-616.
33. Thase ME, Tran PV, Wiltse C, Pangallo BA, Mallinckrodt C, Detke MJ. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25(2): 132-140.
34. Trivedi MH, Wan GJ, Mallick R, Chen J, Casciano R, Geissler EC et al. Cost and effectiveness of venlafaxine extended-release and selective serotonin reuptake inhibitors in the acute phase of outpatient treatment for major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24(5): 497-506.

**Ausschlussgrund:** inadäquate Studienpopulation (A2)

1. Ballus C, Quiros G, De Flores T, De la Torre J, Palao D, Rojo L et al. The efficacy and tolerability of venlafaxine and paroxetine in outpatients with depressive disorder or dysthymia. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15(1): 43-48.
2. Zanardi R, Franchini L, Serretti A, Perez J, Smeraldi E. Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double-blind controlled study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(1): 26-29.

**Ausschlussgrund:** Ausschluss aufgrund des Diagnosekriteriums bzw. Ein- und Ausschlusskriterien (nicht E1)

1. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005; 119(1-3): 5-15.
2. Chen ZM, Zhang JH, Li ZW, Zhang HM. Venlafaxine vs imipramine, sertraline in treating depression [Chinesisch]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies* 2001; 20(2): 109-111.
3. De Nayer A, Geerts S, Ruelens L, Schittecatte M, De Bleeker E, Van Eeckhoutte I et al. Venlafaxine compared with fluoxetine in outpatients with depression and concomitant anxiety. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(2): 115-120.
4. Gu LF, Li HF, Shu L, Zhang HY, Hong Z, Zhang XB et al. Extended release venlafaxine in treatment of major depression: a double-blind, randomized, and controlled multicentre study [Chinesisch]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies* 2002; 21(2): 66-71.
5. Li Y, Zhang XN, Wu ZM. Comparative study on the effects of paroxetine and venlafaxine in treating depression [Chinesisch]. *Zhongguo Linchuang Kangfu* 2004; 8(21): 4174-4175.

6. Luo MH, Zhou SJ, Li K. A comparative study of venlafaxine and amitriptyline in treatment of depressive patient [Chinesisch]. *Acta Academiae Medicinae Jiangxi* 2002; 42(6): 30-32.
7. Nickel MK, Nickel C, Lahmann C, Mitterlehner FO, Tritt K, Leiberich PK et al. Changes in instrumental activities of daily living disability after treatment of depressive symptoms in elderly women with chronic musculoskeletal pain: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aging Clin Exp Res* 2005; 17(4): 293-296.
8. Oslin DW, Ten Have TR, Streim JE, Datto CJ, Weintraub D, DiFilippo S et al. Probing the safety of medications in the frail elderly: evidence from a randomized clinical trial of sertraline and venlafaxine in depressed nursing home residents. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(8): 875-882.
9. Wang AR, Zhang ZR. A comparative study of venlafaxine and imipramine in the treatment of patients with depression. *Herald of Medicine* 2002; 21: 163-164.
10. Wang J, Hu Y, Qi F. Comparison of event-related potential P300 in the geriatric depression treated with venlafaxine or fluoxetine. *Shanghai Archives of Psychiatry* 2006; 18(2): 94-97.
11. Yang C, Guo P, Guo H. A control study of venlafaxine and imipramine in the treatment of senile depression. *Journal of Clinical Psychosomatic Diseases* 2006; 12(3): 183-184.
12. Ye Q, Gu XY, Liu JF, Zhao YL. A clinical control study of venlafaxine and paroxetine in the treatment of depression in outpatients. *Journal of Clinical Psychological Medicine* 2002; 12: 84-85.
13. Yu J, Wang P, Zhang G, Hao Z. Controlled study of citalopram and venlafaxine in treatment of patients with senile depression. *Journal of Clinical Psychological Medicine* 2006; 16(2): 92-93.
14. Yu JB, Yu MS, Yang XP. The efficacy of venlafaxine for patients with cardiovascular disease associated with depression. *Medical Journal of Qilu* 2003; 18: 178-179.
15. Zhang SQ, Meng J, Zhang CH, Qiu HM. A controlled study of venlafaxine and imipramine on the patients with depressive disorder. *Shandong Mental Medical Journal* 2001; 14(1): 33-35.
16. Zhang Z. Comparison of therapeutic effects of venlafaxine and fluoxetine in the treatment of senile depression. *Shanghai Archives of Psychiatry* 2001; 14(2): 97-98.
17. Zhao FT, Xu SM, Zhang QH, Wang XL, Liu HH. Citalopiam versus venlafaxine for the improvement of post-stroke depression [Chinesisch]. *Zhongguo Linchuang Kangfu* 2005; 9(12): 12-13.
18. Zhao HY, Tian SL, Qiu HM. A comparative study of venlafaxine and amitriptyline in the treatment of depression. *Shandong Journal of Psychological Medicine* 2001; 14(3): 165-166.

**Ausschlussgrund:** Studie nicht doppelblind, nicht randomisiert (nicht E5)

1. All SSRIs can cause increased risk of suicide or self-harm in youths with depression. Australian Journal of Pharmacy 2007; 88(1049): 86.
2. Badyal DK, Khosla PP, Deswal RS, Matreja PS. Safety and efficacy of duloxetine versus venlafaxine in major depression in Indian patients. JK Science 2006; 8(4): 195-199.
3. Carandang C, Santor D, Gardner DM, Carrey N, Kutcher S. Data safety monitoring boards and other study methodologies that address subject safety in „high-risk“ therapeutic trials in youths. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46(4): 489-492.
4. Diaz Martinez A, Benassinni O, Ontiveros A, Gonzalez S, Salin R, Basquedano G et al. A randomized, open-label comparison of venlafaxine and fluoxetine in depressed outpatients. Clin Ther 1998; 20(3): 467-476.
5. Dichter GS, Tomarken AJ, Freid CM, Addington S, Shelton RC. Do venlafaxine XR and paroxetine equally influence negative and positive affect? J Affect Disord 2005; 85(3): 333-339.
6. Gasto C, Navarro V, Marcos T, Portella MJ, Torra M, Rodamilans M. Single-blind comparison of venlafaxine and nortriptyline in elderly major depression. J Clin Psychopharmacol 2003; 23(1): 21-26.
7. Goldstein DJ. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder. Neuropsychiatr Dis Treat 2007; 3(2): 193-209.
8. Guay DRP. Geriatric pharmacotherapy updates. Am J Geriatr Pharmacother 2006; 4(3): 287-291.
9. Howland RH. Electroencephalography technology for predicting response to antidepressant medications. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv 2006; 44(10): 11-14.
10. Hunter AM, Leuchter AF, Morgan ML, Cook IA. Changes in brain function (quantitative EEG cordance) during placebo lead-in and treatment outcomes in clinical trials for major depression. Am J Psychiatry 2006; 163(8): 1426-1432.
11. Hwang JP, Yang CH, Tsai SJ. Comparison study of venlafaxine and paroxetine for the treatment of depression in elderly Chinese inpatients. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 19(2): 189-190.
12. Martin SD, Martin E, Rai SS, Richardson MA, Royall R. Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride: preliminary findings. Arch Gen Psychiatry 2001; 58(7): 641-648.
13. McIntyre A, Gendron A, McIntyre A. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. Depress Anxiety 2007; 24(7): 487-494.

14. Millet B. Use of ISRS (serotonin uptake inhibitor) and IRSNA (serotonin noradrenaline reuptake inhibitor) in anxiety-depression. [Französisch]. *Encephale* 2007; 33(4 Pt 3): S699-S700.
15. Nakajima GA, Wenger NS. Quality indicators for the care of depression in vulnerable elders. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(Suppl 2): S302-S311.
16. Pan KY, Liu XY, Yang JZ, Zhu L, Wang XM, Yang SM. Cost-effectiveness analysis of depression treatment with paroxetine, venlafaxine and citalopram. [Chinesisch]. *Zhongguo Linchuang Kangfu* 2005; 9(28): 16-18.
17. Perahia DGS, Kajdasz DK, Walker DJ, Raskin J, Tylee A. Duloxetine 60 mg once daily in the treatment of milder major depressive disorder. *Int J Clin Pract* 2006; 60(5): 613-620.
18. Perahia DGS, Pritchett YL, Kajdasz DK, Bauer M, Jain R, Russell JM et al. A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2008; 42(1): 22-34.
19. Qin S. The efficacy and tolerability of venlafaxine and fluoxetine in treatment of patients with first-episode depression [Chinesisch]. *Medical Journal of Chinese People Health* 2006; 18(7): 519-521.
20. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354(12): 1231-1242.
21. Segal ZV, Kennedy S, Gemar M, Hood K, Pedersen R, Buis T. Cognitive reactivity to sad mood provocation and the prediction of depressive relapse. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(7): 749-755.
22. Simon GE. How can we know whether antidepressants increase suicide risk? *Am J Psychiatry* 2006; 163(11): 1861-1863.
23. Spaeth M. Literature review: "Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, Wernicke JF. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder" (*Pain* 2005; 119(1-3): 5-15). *Journal of Musculoskeletal Pain* 2006; 14(2): 55.
24. Thase ME, Friedman ES, Biggs MM, Wisniewski SR, Trivedi MH, Luther JF et al. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2007; 164(5): 739-752.
25. Trivedi MH, Katon WJ, Daly E, Clayton AH, Frank E. Recent advances in the treatment of depression in the presence of physical symptoms. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(2): 310-321.
26. Wu YS, Chen YC, Lu RB. Venlafaxine vs. paroxetine in the acute phase of treatment for major depressive disorder among Han Chinese population in Taiwan. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32(4): 353-363.

27. Yazicioglu B, Akkaya C, Sarandol A, Akgoz S, Saygin Eker S, Kirli S. A comparison of the efficacy and tolerability of reboxetine and sertraline versus venlafaxine in major depressive disorder: a randomized, open-labeled clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30(7): 1271-1276.

**Ausschlussgrund:** zu kurze Studiendauer (nicht E6)

1. Davidson J, Watkins L, Owens M, Krulewicz S, Connor K, Carpenter D et al. Effects of paroxetine and venlafaxine XR on heart rate variability in depression. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25(5): 480-484.
2. Guelfi JD, White C, Hackett D, Guichoux JY, Magni G. Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(10): 450-458.
3. Luthringer R, Toussaint M, Schaltenbrand N, Bailey P, Danjou PH, Hackett D et al. A double-blind, placebo-controlled evaluation of the effects of orally administered venlafaxine on sleep in inpatients with major depression. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32(4): 637-646.
4. Minot R, Luthringer R, Toussaint M, Schaltenbrand N, Granier LA, Magni G et al. Neurophysiological, longitudinal, placebo-controlled study of venlafaxine in depressed patients. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15(Suppl 1 Pt B): 322.
5. Poirier M-F, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. *Br J Psychiatry* 1999; 175(1): 12-16.

**Ausschlussgrund:** keine adäquate Intervention (nicht E2)

1. De Jonghe F, Hendriksen M, Van Aalst G, Kool S, Peen J, Van R et al. Psychotherapy alone and combined with pharmacotherapy in the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 2004; 185(1): 37-45.

**Ausschlussgrund:** Sprachkriterium (nicht E7)

1. Du Y, Wu R, Zhang P. Comparative study of efficacy and compliance of venlafaxine and amitriptyline in the treatment of depression [Chinesisch]. *Hebei Medical Journal* 2006; 28(8): 692-693.
2. Li HZ, Mu JL, Zhang YL. Venlafaxine extended release and lithium salt for major depressive disorder in nonresponders to selective serotonin reuptake inhibitors [Chinesisch]. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2006; 10(30): 4-6.
3. Su H, Jiang K, Lou F, Xu Y, Song L, Chen X et al. The cognition function comparison study between venlafaxine and fluoxetine hydrochloride in first-episode major depression treatment [Chinesisch]. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases* 2006; 32(1): 32-38.

4. Sun P, Song L, Sun F. Comparative study of fluoxetine vs venlafaxine in treatment of depressive patients who cured by fluoxetine but had no obvious effect [Chinesisch]. *Medical Journal of Chinese People Health* 2006; 28(7): 545-546.
5. Wang D, Li Y, Lu A et al. A control study of neurostan and venlafaxine in mild depression [Chinesisch]. *China Journal of Health Psychology* 2006; 14(5): 545-546.
6. Xia Y. Controlled study of venlafaxine versus clomipramine in treatment of patients with senile depression [Chinesisch]. *Journal of Clinical Psychological Medicine* 2006; 16(2): 86-87.
7. Yu H. Comparative study of citalopram and venlafaxine in the treatment of depression [Chinesisch]. *Journal of Clinical Psychological Medicine* 2006; 16(1): 36-37.
8. Zhang H, Cheng J, Wang GH. Comparison of citalopram and venlafaxine for depressive disorder. [Chinesisch]. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2005; 9(36): 4-6.

**Ausschlussgrund:** Abstract-Publikationen, für die kein Volltext vorlag (A4)

1. Aarnell G, Borjesson A, Eder DN, Olausson B, Hetta J. Treatment resistant major depression: a comparison of fluoxetine/olanzapine combination therapy with venlafaxine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(Suppl 1): S141.
2. Benkert O, Hackett D, Realini R, White C, De Wilde J. A randomized, double-blind comparison of a rapidly escalating dose of venlafaxine and imipramine in inpatients with major depression and melancholia. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10(35 Pt 2): 165S.
3. Blier P. Effectiveness of the dual serotonin norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine in depressed patients [Online]. In: *ISRCTN Register*. 29.09.2006 [Zugriff am 10.01.2008]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN87057460>.
4. Clayton A, Thase ME, Haight BR, Johnson M, Harriett AE, Richard NE. A comparison of bupropion XL with venlafaxine XR for the treatment of MDD: an evaluation of the relative effects on sexual functioning, efficacy, safety, and tolerability. In: *National Institutes for Mental Health (Ed). Large clinical trials and evidence-based practice: abstracts; oral and poster presentations; 46th Annual NCDEU (New Clinical Drug Evaluation Unit) Meeting; 12.-15.06.2006; Boca Raton, USA. 2006* [Zugriff am 12.08.2008]. S. 240. URL: <http://www.nimh.nih.gov/research-funding/scientific-meetings/recurring-meetings/ncdeu/past/ncdeufinalupdate7-3-06.pdf>.
5. Danjou P. A randomised, double-blind, comparison of venlafaxine and fluoxetine in inpatients with major depression and melancholia. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10(35 Pt 2): 222S.
6. DeBrotta DJ, Manner DH, Bieck PR, Lachno R, Padich RA. Impact of duloxetine treatment on plasma norepinephrine and dihydroxyphenylethylene glycol in depressed patients. *46th Annual NCDEU (New Clinical Drug Evaluation Unit) Meeting; 12.-15.06.2006; Boca Raton, USA.*



7. De Nayer A, De Clercq M, Mignon A. Symptom relief obtained with venlafaxine versus fluoxetine in depressed patients with concomitant anxiety. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10(Suppl 3): S242.
8. Derivan AT, Rudolph RL. Fixed dose placebo-controlled study of venlafaxine in depressed patient. *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 96: 144.
9. Detke M, Goldstein D, Lu Y, Mallinckrodt C, Demitrack MA. Duloxetine improves the painful physical symptoms associated with depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(Suppl 1): S205.
10. Eli Lilly and Company. A ten-week, randomized, double-blind study evaluating the efficacy of duloxetine 60 mg once daily versus placebo in outpatients with major depressive disorder and pain: study F1J-BI-HMDH; clinical study summary #8605 [Online]. In: *ClinicalStudyResults*. 04.06.2007 [Zugriff am 05.03.2008]. URL: [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_3498\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_3498_0.pdf).
11. Eli Lilly and Company. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depression: study F1J-US-HMCR; clinical study summary #7978 [Online]. In: *ClinicalStudyResults*. 12.02.2007 [Zugriff am 13.04.2007]. URL: [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_2182\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_2182_0.pdf).
12. Entsuah AR, Kunz NR. Superiority of venlafaxine xr over placebo in producing remission of major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(Suppl 1): S208.
13. Entsuah R. Benefit-risk analysis between venlafaxine XR and venlafaxine. 150th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 17.-22.05.1997; San Diego, USA.
14. Entsuah R. Remission rates with different dosages of venlafaxine vs ssris and placebo in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3(Suppl 1): S195.
15. Geerts S, Lacante P, Mignon A. Venlafaxine versus fluoxetine in the treatment of depressed patients with concomitant anxiety. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9: S224.
16. GlaxoSmithKline. A twelve-week, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, active controlled, escalating dose study to compare the effects on sexual functioning of bupropion hydrochloride extended-release (Wellbutrin XL, 150-450 mg/day) and extended-release Venlafaxine (Effexor XR, 75-225 mg/day) in subjects with major depressive disorder: study WELL100368 [Online]. In: *GlaxoSmithKline Clinical Trial Register*. 14.06.2007 [Zugriff am 10.01.2008]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/bupropion/IV\\_100368.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/bupropion/IV_100368.pdf).
17. Goldstein D, Lu Y, Mallinckrodt C, Detke M, Demitrack MA. Duloxetine reduces symptoms of anxiety associated with depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(Suppl 1): S206.

18. Goldstein DJ, Lu Y, Detke M, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12(Suppl 3): S214.
19. Gorenstein C, Andrade L, Moreno RA, Lafer B, Moreno DH, Artes R et al. Changes in social functioning of depressive patients after treatment with venlafaxine and amitriptyline. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3(Suppl 1): S236.
20. Guelfi JD, Van Heensbeck I, Anseau M, Korsgaard S, Timmerman L. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3(Suppl 1): S245.
21. Keller M, Yan B, Dunner DL, Ferguson JM, Friedman ES, Gelenberg A et al. Preventing recurrence of depression: a placebo-controlled trial of venlafaxine XR in patients with recurrent unipolar major depression. 46th Annual NCDEU (New Clinical Drug Evaluation Unit) Meeting; 12.-15.06.2006; Boca Raton, USA.
22. Keller M, Yan B, Dunner DL, Ferguson JM, Friedman ES, Gelenberg A et al. Two-year maintenance treatment study to assess recurrence prevention with venlafaxine XR in patients with recurrent unipolar major depression. 46th Annual NCDEU (New Clinical Drug Evaluation Unit) Meeting; 12.-15.06.2006; Boca Raton, USA..
23. Kerr-Correa F, Ruschell S, Schestatsky S, Fleck M, Duailibi K, Castro J et al. A double-blind study of efficacy and tolerability of venlafaxine and clomipramine in outpatients with major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3(Suppl 1): S183.
24. Kumar S, Oakley-Browne M, Zanardi R, Rossini D, Serretti A. Problems with ensuring a double blind. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(4): 295-296.
25. Kunz N, Entsuah R, Lei D, Rudolph R. Venlafaxine extended release is superior to placebo in relapse prevention for patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3(Suppl 1): S193.
26. Lecrubier Y, Mahe V, Hackett D, Haudiquet V. Social adjustment of patients with depression is improved with effective treatment: a venlafaxine study in general practice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10(Suppl 3): S230.
27. Michelson D. Comparing the efficacy and safety of fluoxetine and venlafaxine in outpatient depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(5): 338-339.
28. Nemeroff CB, Cantillon M. Venlafaxine demonstrates excellent response frequency in trial with fluoxetine and placebo in depressed outpatients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3(Suppl 1): 191.
29. Paton C. Venlafaxine versus fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(10): 708.
30. Poirier MF, Boyer P. Venlafaxine and paroxetin in treatment-resistant depression: double-blind, randomised comparison; erratum. *Br J Psychiatry* 1999; 175(1): 394.

31. Preud'homme X, De Nayer A, De Clercq M, Mignon A. Symptom relief obtained with venlafaxine versus fluoxetine in major depressed patients with concomitant anxiety. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3(Suppl 1): S233.
32. Rajagopalan M, Lecrubier Y. Comparison of venlafaxine and imipramine in depressive illness. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97(5): 384-385.
33. Rudolph R, Derivan A. Six week comparison of venlafaxine, trazodone and placebo in major depression. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15(Suppl 1 Pt B): 208.
34. Samuelian JC, Tatossian A, Hackett D. A randomized, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and clomipramine in outpatients with major depression. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15(Suppl 1 Pt B): 324.
35. Schatzberg AF, Cantillon M. Antidepressant early response and remission of venlafaxine (effexor) and fluoxetine (prozac) in geriatric outpatients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3(Suppl 1): S191.
36. Silverstone P, Hackett D, Salinas E. Differential efficacy of venlafaxine ER and fluoxetine in patients with major depressive disorder and co-morbid generalized anxiety disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10(Suppl 3): S230-S231.
37. Simon JS, Aguiar LM, Kunz NR, Lei D. Corrigendum: „Extended-release venlafaxine in relapse prevention for patients with major depressive disorder“ (*J Psychiatric Res* 2004; 38(3): 249–257). *J Psychiatr Res* 2004; 38(4): 451.
38. Trivedi MH, Grannemann B, Musgnung J, Jiang Q, Tummala R, Thase ME. Predicting remission in depressed outpatients treated with venlafaxine extended release (XR) or selective serotonin reuptake inhibitors: analysis of symptom-improvement patterns. In: National Institutes for Mental Health (Ed). Large clinical trials and evidence-based practice: abstracts; oral and poster presentations; 46th Annual NCDEU (New Clinical Drug Evaluation Unit) Meeting; 12.-15.06.2006; Boca Raton, USA. 2006 [Zugriff am 12.08.2008]. S. 242. URL: <http://www.nimh.nih.gov/research-funding/scientific-meetings/recurring-meetings/ncdeu/past/ncdeufinalupdate7-3-06.pdf>.
39. Wan G, Evans D, Nemeroff C, Thase ME, Panish JM, Cantillon M. Social activity level, general life and cognitive functioning with venlafaxine versus fluoxetine in inpatients with melancholic depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(Suppl 1): S208.
40. Wan G, Kalin N, Nemeroff C, Panish J, Cantillon M. General life functioning with venlafaxine versus fluoxetine in outpatients with major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(Suppl 1): S209.
41. Wang SY, Niu JH. Controlled study of venlafaxine and maprotiline on depression. *International Chinese Neuros and Mental Medical Journal* 2003; 4: 167-168.
42. Wiltse C, Wang F, Detke M, Rotz B, Pritchett Y. Evaluating the maintenance effect of duloxetine in patients with major depressive disorder. In: National Institutes for Mental

- Health (Ed). Large clinical trials and evidence-based practice: abstracts; oral and poster presentations; 46th Annual NCDEU (New Clinical Drug Evaluation Unit) Meeting; 12.-15.06.2006; Boca Raton, USA. 2006 [Zugriff am 12.08.2008]. S. 148. URL: <http://www.nimh.nih.gov/research-funding/scientific-meetings/recurring-meetings/ncdeu/past/ncdeufinalupdate7-3-06.pdf>.
43. Wise TN, Sheridan MJ. Venlafaxine versus sertraline for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(11): 873-874.
44. Wu Y. Controlled study of mirtazapine vs. venlafaxine in the treatment of depression. *Journal of Clinical Psychosomatic Diseases* 2006; 12(2): 111-112.
45. Wyeth Pharma. Study evaluating Effexor XR for major depression [Online]. In: *ClinicalTrials.gov* 22.05.2007 [Zugriff am 10.01.2008]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00225511>.
46. Zanardi R, Rossini D, Serretti A. „Problems with ensuring a double blind“: reply. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(4): 296.

## Anhang C – Liste der gescreenten systematischen Übersichten

1. Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed: a systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255(6): 387-400.
2. Anderson IM, Tomenson BM. The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. *J Psychopharmacol* 1994; 8(4): 238-249.
3. Anderson IM. Meta-analytical studies on new antidepressants. *Br Med Bull* 2001; 57(1): 161-178.
4. Arroll B, Macgillivray S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B et al. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Ann Fam Med* 2005; 3(5): 449-456.
5. Barrett B, Byford S, Knapp M. Evidence of cost-effective treatments for depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2005; 84(1): 1-13.
6. Berlim MT, Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD): a systematic review of current randomized trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17(11): 696-707.
7. Bersani G, Marconi D, Moscariello MM. Current biological treatments of postpartum depression. [Italienisch]. *Rivista di Psichiatria* 2006; 41(3): 150-157.
8. Brambilla P, Cipriani A, Hotopf M, Barbui C. Side-effect profile of fluoxetine in comparison with other SSRIs, tricyclic and newer antidepressants: a meta-analysis of clinical trial data. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38(2): 69-77.
9. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Duloxetine for major depressive disorder and stress urinary incontinence [Online] 09.2004 [Zugriff am 12.08.2008];. URL: [http://cadth.ca/media/pdf/108\\_No61\\_duloxetine\\_edrug\\_e.pdf](http://cadth.ca/media/pdf/108_No61_duloxetine_edrug_e.pdf).
10. Cipriani A, Brambilla P, Furukawa T, Geddes J, Gregis M, Hotopf M, Malvini L, Barbui C. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD004185.
11. Cipriani A, Barbui C, Brambilla P, Furukawa TA, Hotopf M, Geddes JR. Are all antidepressants really the same: the case of fluoxetine: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(6): 850-864.

12. Dugan SE, Fuller MA. Duloxetine: a dual reuptake inhibitor. *Ann Pharmacother* 2004; 38(12): 2078-2085.
13. Dunner DL. Venlafaxine in the treatment of unresolved symptoms of depression following antidepressant therapy. *Primary Psychiatry* 2007; 14(3): 39-49.
14. Eckert L, Falissard B. Using meta-regression in performing indirect-comparisons: comparing escitalopram with venlafaxine XR. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(11): 2313-2321.
15. Eckert L, Lancon C. Duloxetine compared with fluoxetine and venlafaxine: use of meta-regression analysis for indirect comparisons. *BMC Psychiatry [Online]* 2006; 6: 30. URL: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-244X-6-30.pdf>.
16. Einarson TR, Addis A, Iskedjian M. Pharmacoeconomic analysis of venlafaxine in the treatment of major depressive disorder. *Pharmacoeconomics* 1997; 12(2 Pt 2): 286-296.
17. Einarson TR, Addis A, Mittmann N, Iskedjian M. Meta-analysis of venlafaxine, SSRIs and TCAs in the treatment of major depressive disorder. *Can J Clin Pharmacol* 1998; 5(4): 205-216.
18. Einarson TR, Arikian SR, Casciano J, Doyle JJ. Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther* 1999; 21(2): 296-308.
19. Einarson TR. Evidence based review of escitalopram in treating major depressive disorder in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19(5): 305-310.
20. Ellis P, Hickie I, Bushnell J, Hirini P, Stevens S, Smith DAR. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2004; 38(6): 389-407.
21. Feighner JP. Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(12): 574-579.
22. Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles MP, Boynton J. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus other antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 1999; (4): CD001851.
23. Gregorian RS Jr., Golden KA, Bahce A, Goodman C, Kwong WJ, Khan ZM et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother* 2002; 36(10): 1577-1589.

24. Gupta RK, Tiller JW, Burrows GD. Dual action antidepressants and some important considerations. *Aust N Z J Psychiatry* 2003; 37(2): 190-195.
25. Gutierrez MA, Stimmel GL, Aiso JY. Venlafaxine: a 2003 update. *Clin Ther* 2003; 25(8): 2138-2154.
26. Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, Gaynes BN, Carey TS. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med* 2005; 143(6): 415-426.
27. Himelhoch S, Medoff DR. Efficacy of antidepressant medication among HIV-positive individuals with depression: a systematic review and meta-analysis. *Aids Patient Care STDS* 2005; 19(12): 813-822.
28. Hirschfeld RMA. Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: Comparison with TCAs. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(5): 326-335.
29. Hunziker ME, Suehs BT, Bettinger TL, Crismon ML. Duloxetine hydrochloride: a new dual-acting medication for the treatment of major depressive disorder. *Clin Ther* 2005; 27(8): 1126-1143.
30. Katona C, Livingston G. How well do antidepressants work in older people: a systematic review of Number Needed to Treat. *J Affect Disord* 2002; 69(1-3): 47-52.
31. Khawaja IS, Feinstein RE. Cardiovascular effects of selective serotonin reuptake inhibitors and other novel antidepressants. *Heart Dis* 2003; 5(2): 153-160.
32. Machado M, Iskedjian M, Ruiz I, Einarson TR. Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(9): 1825-1837.
33. Margolese HC, Assalian P. Sexual side effects of antidepressants: a review. *J Sex Marital Ther* 1996; 22(3): 209-217.
34. Mayers AG, Baldwin DS. Antidepressants and their effect on sleep. *Hum* 2005; 20(8): 533-559.
35. Morton WA, Sonne SC, Verga MA. Venlafaxine: a structurally unique and novel antidepressant. *Ann Pharmacother* 1995; 29(4): 387-395.
36. Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD003491.

37. Mulrow CD, Williams JW Jr., Trivedi M, Chiquette E, Aguilar C, Cornell JE et al. Evidence report on: treatment of depression; newer pharmacotherapies. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34: 409-795.
38. Mulrow CD, Williams JW Jr., Chiquette E, Aguilar C, Hitchcock-Noel P, Lee S et al. Efficacy of newer medications for treating depression in primary care patients. *Am J Med* 2000; 108(1): 54-64.
39. Papakostas GI, Perlis RH, Scalia MJ, Petersen TJ, Fava M. A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26(1): 56-60.
40. Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Shelton RC. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder: a meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry* 2007; 62(11): 1217-1227.
41. Petrovic M, De Paepe P, Van Bortel L. Pharmacotherapy of depression in old age. *Acta Clin Belg* 2005; 60(3): 150-156.
42. Ruhe HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(12): 1836-1855.
43. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 396-404.
44. Spielmans GI. Duloxetine does not relieve painful physical symptoms in depression: a meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2008; 77: 12-16.
45. Tarolla E, Brugnoti R, Pancheri P. Duloxetine: clinical efficacy, safety and tolerability in treatment of major depressive disorder [Italienisch]. *Italian Journal of Psychopathology* 2007; 13(2): 258-278.
46. Tourigny-Rivard MF. Pharmacotherapy of affective disorders in old age. *Can J Psychiatry* 1997; 42(Suppl 1): S10-S18.
47. University of Newcastle upon Tyne, University of York. The choice of antidepressants for depression in primary care: North of England Evidence Based Guideline Development Project [Online]. 1998 [Zugriff am 19.01.2006]. URL: <http://www.nelh.nhs.uk/guidelinesdb/html/AFAntidepressants.HTM>



48. Vis PMJ, Van Baardewijk M, Einarson TR. Duloxetine and venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Pharmacother* 2005; 39(11): 1798-1807.
49. Wellington K, Perry CM. Venlafaxine extended-release: a review of its use in the management of major depression. *CNS Drugs* 2001; 15(8): 643-669.
50. Werneke U, Northey S, Bhugra D. Antidepressants and sexual dysfunction. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114(6): 384-397.
51. Wijkstra J, Lijmer J, Balk F, Geddes J, Nolen WA. Pharmacological treatment for psychotic depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD004044.
52. Wijkstra J, Lijmer J, Balk FJ, Geddes JR, Nolen WA. Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 410-415.
53. Williams JW Jr., Mulrow CD, Chiquette E, Noel PH, Aguilar C, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med* 2000; 132(9): 743-756.
54. Zimmerman M, Thongy T. How often do SSRIs and other new-generation antidepressants lose their effect during continuation treatment: evidence suggesting the rate of true tachyphylaxis during continuation treatment is low. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(8): 1271-1276.

## **Anhang D – Bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen**

### D.1: Kurzbeschreibungen bislang unveröffentlichter Studien

#### **Duloxetin**

##### **Kurzbeschreibung der Studie HMAQ-B**

Die Studie F1J-MC-HMAQ-B (Kurzbezeichnung: HMAQ-B) war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 3-armige Phase-II-Studie in der Duloxetin 40–120 mg/d mit Fluoxetin 20 mg/d und Placebo bei Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HAMD-17-Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den MADRS-Gesamtscore, die Ansprechrates (HAMD-17) sowie Remissionsrate (HAMD-17), den CGI, Effekte auf Angstsymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, sexuelle Dysfunktion und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen mittels einer zentralen, automatisierten Telefonrandomisierung (Interactive Voice Response System, IVRS) zugeteilt. In den vorliegenden Unterlagen wurde nicht beschrieben, dass die Studienmedikationen äußerlich identisch waren.

Die Studie bestand aus einer doppelblinden flexiblen (2-10 Tage) Placebo-lead-in-Phase, einer 8-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten und einer einwöchigen Placebo-lead-out Phase. Die Randomisierung wurde vor Beginn der Lead-in-Phase vorgenommen. Die Duloxetin-Gruppe begann mit einer Anfangsdosis von 40 mg/d, welche innerhalb von 3 Wochen auf 120 mg/d gesteigert werden konnte. Visiten am Studienzentrum fanden wöchentlich während der Behandlungsphase sowie in der Lead-out-Phase und nach Studienende statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt (keine Definition angegeben) bzw. wurde das primäre Zielkriterium basierend auf einer „qualifizierten“ Subpopulation ausgewertet. Diese war definiert als alle randomisierten Patienten, welche einen HAMD-17-Gesamtscore  $\geq 14$  bei Visite 3, eine Verringerung des HAMD-17-Gesamtscores von  $\leq 30\%$  von Visite 2 zu Visite 3 und mindestens einen HAMD-17-Gesamtscore nach Visite 3 hatten.

Die wichtigsten Einschlusskriterien sowie Angaben zur Methodik der statistischen Analyse einschließlich der Fallzahlplanung können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers entnommen werden, <http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company->

study\_138\_0.pdf. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren Therapieresistenz, Suizidalität und nicht stabile Psychotherapie genannt.

Zusätzlich zu der a priori geplanten LOCF-Analyse wurde eine Likelihood-based Mixed-models-repeated-measures(MMRM)-Analyse durchgeführt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zu Nutzenbewertung.

### **Kurzbeschreibung der Studie F1J-MC-HMAT-A**

Die Studie F1J-MC-HMAT-A (Kurzbezeichnung: HMAT-A) war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 3-armige Phase-III-Studie, in der Duloxetin 40 mg/d und 80 mg/d mit Paroxetin 20 mg/d und Placebo bei Patienten mit Major Depression verglichen wurde. Die Duloxetin-40-mg-Behandlungsgruppe ist jedoch in Bezug auf den Zulassungsstatus unterdosierte und damit für die Bewertung im Bericht nicht relevant.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HAMD-17-Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den MADRS-Gesamtscore, die Ansprechrates (HAMD-17) sowie Remissionsrate (HAMD-17), den CGI, Effekte auf Angst- und Schmerzsymptomatik, Somatisierung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, sexuelle Dysfunktion und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen mittels einer zentralen, automatisierten Telefonrandomisierung (Interactive Voice Response System, IVRS) zugeteilt. Neu in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde die Behandlungsnummer (und damit die Behandlung) fortlaufend zugewiesen. In den vorliegenden Unterlagen wurde nicht beschrieben, dass die Studienmedikationen äußerlich identisch waren.

Die Studie bestand aus einer doppelblinden flexiblen (2–10 Tage) Placebo-lead-in-Phase, einer 10-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten und einer 2-wöchigen Placebo-lead-out-Phase. Die Randomisierung wurde vor Beginn der Lead-in-Phase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden in den ersten 3 Wochen wöchentlich, danach in jeder zweiten Woche sowie nach Studienende statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die Auswertung wurde auf Basis der „All randomized“-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle randomisierten Patienten, welche einen Wert zu Studienbeginn und mindestens einen Wert nach Studienbeginn für den HAMD-17-Gesamtscore hatten.

Die wichtigsten Einschlusskriterien sowie Angaben zur Methodik der statistischen Analyse einschließlich der Fallzahlplanung können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des

Herstellere Informationen entnommen werden: [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_170\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_170_0.pdf). Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren Therapieresistenz, Suizidalität und nicht stabile Psychotherapie genannt.

Zusätzlich zu der a priori geplanten LOCF-Analyse wurde eine Likelihood-based Mixed-models-repeated-measures(MMRM)-Analyse durchgeführt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zu Nutzenbewertung.

## Venlafaxin

### Kurzbeschreibung der Studie 0600C1-217-US-CSR-45150

Die Studie 0600C1-217-US-CSR-45150 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 3-armige Studie, in der Venlafaxin 75–225 mg/d in den Darreichungsformen XR (*extended release*, retardierte Form) und OROS (*oral controlled release*) untereinander und mit Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde. Die Venlafaxin-OROS-Behandlungsgruppe ist in Bezug auf den Zulassungsstatus für die Bewertung im Bericht nicht relevant.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die HAMD-21 und MADRS-Scorewerte sowie den CGI. Sekundäre Zielparameter waren u. a. die Ansprechraten auf HAMD-21, MADRS, CGI und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 120 Patienten pro aktivem Behandlungsarm und 100 Patienten im Placeboarm berücksichtigt eine statistisch signifikante HAMD-Differenz  $\geq 4$  Punkte zu Placebo und eine statistisch signifikante Differenz in der Inzidenz der unerwünschten Ereignisse (40 % vs. 25 %) zwischen den Venlafaxin-Armen, mit einer Standardabweichung von 8 Punkten und einer Quote von 5–10 % der Patienten, die nicht für die ITT-Auswertung geeignet sind.

In den Herstellerunterlagen gibt es keine weiteren Angaben zur Randomisierung. Die Medikation wurde in identisch aussehenden Kapseln / Tabletten verabreicht.

Die Studie bestand aus einer 7-tägigen (+/-3) einfach verblindeten Placebo-run-in-Phase, und einer 8-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Nach Ende der Behandlungsphase folgte eine 2-wöchige Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zum Beginn und am Ende der Run-in-Phase sowie nach 1, 7, 14, 21, 28, 42 und 56 Tagen nach Randomisierung statt. Während der Behandlungsphase erhielten die Patienten eine Anfangsdosis von 75 mg/d Venlafaxin in beiden Darreichungsformen mit der Möglichkeit der Dosiserhöhung bis zu 225 mg/d bei inadäquatem Ansprechen oder

Placebo. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter  $\geq 18$ , Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score  $\geq 20$  auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung  $\leq 20\%$  auf der HAMD zwischen Screening und Studienbeginn. Als relevantes studienspezifisches Ausschlusskriterium war Suizidalität genannt.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten die randomisiert wurden, mindestens eine Messung zu Studienbeginn und eine Messung nach Studienbeginn (während der Therapie oder innerhalb von 3 Tagen nach Beendigung der Therapie) mindestens eines der primären Zielparameter und mindestens eine Dosis Medikation bekommen hatten. Für den primären Wirksamkeitsnachweis (HAMD und MADRS-Endwerte) wurde eine 2-fache Kovarianzanalyse mit Behandlung und Prüfarzt als Faktoren durchgeführt. Die anderen Effizienzparameter und die QoL wurden mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test analysiert und im Fall eines statistisch signifikanten Unterschieds zwischen den Behandlungen wurde weiter das Fisher's-Verfahren mit multiplen Vergleichen verwendet. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt.

Für diese Studie liegen lediglich die Daten zu unerwünschten Ereignissen vor, Daten zur Wirksamkeit wurden nicht übermittelt. Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

### **Kurzbeschreibung der Studie 600A-303-US(-303-EXT-GMR-20448)**

Die Studie 600A-303-US(-303-EXT-GMR-20448) war eine randomisierte, doppelblinde, 3-armige Studie, in der Venlafaxin 75–225 mg/d mit Imipramin 75–225 mg/d und Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde. Die Studie bestand aus einer 6-wöchigen Akuttherapie und einer sich anschließenden, bis zu 12 Monate langen Erhaltungsphase der Responder. Diese Erhaltungsphase fand jedoch ohne Rerandomisierung der Responder statt und ist damit für die Bewertung im Bericht nicht relevant. Ebenso ist die Imipramin-Behandlungsgruppe in Bezug auf den Zulassungsstatus überdosierte und damit für die Bewertung im Bericht nicht relevant.

Zielkriterien der Studie waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testinterventionen auf die MADRS, HAMD-21-Scorewerte sowie Ansprechraten für HAMD-21, MADRS, CGI und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 60 Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigt eine statistisch signifikante HAMD-Differenz von 5 Punkten mit einer Standardabweichung von 8 Punkten mit einer Power von mindestens 90 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem computergenerierten verdeckten Randomisierungsschema zugeteilt. Die Medikation wurde in identisch aussehenden Kapseln verabreicht.

Die Studie bestand aus einer 7-tägigen (+ / -3) einfach verblindeten Placebo-run-in-Phase und einer 6-wöchigen Akuttherapiephase, in der die Patienten die Testintervention erhielten. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zum Beginn und am Ende der Run-in-Phase sowie nach 1, 8, 15, 22, 29 und 43 Tagen nach Randomisierung statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter  $\geq 18$ , Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score  $\geq 20$  auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung  $\leq 20\%$  auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn. Ausschlusskriterien wurden nicht angegeben.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Messung zu Studienbeginn und eine Messung nach Studienbeginn (während der Therapie oder innerhalb von 3 Tagen nach Beendigung der Therapie) mindestens eines der primären Zielparameter und mindestens eine Dosis Medikation bekommen hatten. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für die Wirksamkeitsanalyse wurden eine parametrische einfache ANCOVA mit Behandlung als Faktor und der Wert zu Studienbeginn als Kovariate verwendet. Die Ansprechraten wurden mittels eines Chi-Quadrat-Tests analysiert. Gruppenvergleiche wurden mittels Fisher's Exakttest analysiert. Die fehlenden Werte werden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt. Für die Skalen mit Gesamtscore wurde dieser im Fall fehlender Daten durch Multiplizieren des Mittelwerts der vorhandenen Items mit der Itemzahl berechnet.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

### **Kurzbeschreibung der Studie 0600A1-343-GMR-25304**

Die Studie 0600A1-343-GMR-25304 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, vierarmige Phase-III-Studie, in der Venlafaxin in 150 mg/d und 225 mg/d Dosierung, Imipramin 225 mg/d und Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression untersucht wurde. Die Imipramin-Behandlungsgruppe ist jedoch in Bezug auf den Zulassungsstatus überdosiert und damit für die Bewertung im Bericht nicht relevant.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den Blutdruck (verschiedene Operationalisierungen). Sekundäre Zielparameter waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf HAMD- und MADRS-Scorewerte, die CGI-

Ansprechrate und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 45 Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigt eine statistisch signifikante Differenz im diastolischen Blutdruck von 5 mmHg zwischen Venlafaxin und Placebo, mit einer Varianz von 88,3 mm Hg und einer Korrelation von 0,61 zwischen Studienbeginn und Therapieende mit 80 % Power.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer vom Sponsor zur Verfügung gestellten Liste zugeteilt, stratifiziert nach diastolischem Blutdruck. Den Patienten mit Durchschnittsblutdruck < 90 mm Hg wurde die Behandlungsnummer (und damit die Behandlung) in aufsteigender Reihenfolge fortlaufend, beginnend mit der niedrigsten Nummer, zugewiesen. Den Patienten mit Durchschnittsblutdruck  $\geq$  90 mm Hg wurde die Behandlungsnummer (und damit die Behandlung) in absteigender Reihenfolge fortlaufend, beginnend mit der höchsten Nummer, zugewiesen. Hiermit sollte eine gleichmäßige Verteilung von Patienten mit erhöhtem Blutdruck erfolgen.

Die Studie bestand aus einer 7 bis 14-tägigen einfach verblindeten Placebo-run-in-Phase, einer 14-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer 7-tägigen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde zum Beginn der Behandlungsphase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zum Beginn und am Ende der Run-in-Phase sowie wöchentlich bis Woche 6 und dann 2-wöchig bis zum Studienende statt. Während der Behandlungsphase erhielten die Patienten eine Anfangsdosis von 75 mg/d Venlafaxin bzw. 75 mg/d Imipramin oder Placebo, die Dosis wurde bis zum Tag 8 bzw. 15 wöchentlich erhöht. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter  $\geq$  18, Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, Score  $\geq$  18 auf HAMD (bei Screening und Studienbeginn). Als relevantes studienspezifisches Ausschlusskriterium war Suizidalität genannt.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten die randomisiert wurden, mindestens eine Messung zu Studienbeginn und eine Messung nach Studienbeginn (während der Therapie oder innerhalb von 3 Tagen nach Beendigung der Therapie) mindestens eines der primären Zielparameter und mindestens eine Dosis Medikation bekommen hatten. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Die HAMD- und MADRS-Scorewerte wurden mit einem Modell der Einfachklassifikation mit Studienbeginn als Kovariate und der Behandlung als Faktor analysiert. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

### **Kurzbeschreibung der Studie 0600B1-384-US-EU-CA-CSR-41642**

Die Studie 0600B1-384-US-EU-CA-CSR-41642 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 3-armige Studie, in der Venlafaxin ER 225–375 mg/d, Imipramin 150–200 mg/d und Placebo bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Major Depression verglichen wurden. Die Imipramin-Behandlungsgruppe ist jedoch in Bezug auf den Zulassungsstatus überdosiert und damit für die Bewertung im Bericht nicht relevant.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf das nachhaltige Ansprechen im HAMD. Sekundäre Zielparameter waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf HAMD- und MADRS-Scorewerte, die Ansprechraten (HAMD, MADRS, CGI) und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 180 Patienten in jeder aktiven Behandlungsgruppe berücksichtigt eine statistisch signifikante Differenz von 31 % in der Venlafaxin-Gruppe und 17 % in der Imipramin Gruppe in der nachhaltigen Ansprechraten mit einer Drop-Out-Rate von 15 % in den ersten 2 Behandlungswochen mit mindestens 85 % Power. Diese Fallzahl ist dann auch ausreichend, um eine signifikante Differenz von 4 Punkten auf den HAMD-Endscores zwischen den aktiven Behandlungsgruppen und Placebo, mit einer Standardabweichung von 8 bei 90 % Power zu entdecken.

Die Randomisierung erfolgte teilweise mithilfe eines CORE-Systems (Computerized Randomization / Enrollment System). Das Allocation Concealment erfolgte teilweise mittels geschlossener Umschläge inklusive Randomisierungsnummer für diejenigen Zentren, die nicht das CORE-System benutzten. Die Medikation wurde in identisch aussehenden Kapseln verabreicht.

Die Studie bestand aus einer 7-tägigen (+/-4) einfach verblindeten Placebo-run-in-Phase, einer 6-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten und einer bis zu 3 Wochen langen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-In Phase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zum Beginn und am Ende der Run-in-Phase sowie in der ersten Behandlungswoche 3-mal, in der zweiten Behandlungswoche 2-mal, in der dritten und vierten Behandlungswoche einmal, an Tag 42 nach Randomisierung und am Ende der Ausschleichphase statt. Während der Behandlungsphase wurde die Dosierung schnell erhöht (innerhalb von 5 Tagen) von der Anfangsdosis von 150 mg/d Venlafaxin bzw. 50 mg/d Imipramin zu der flexiblen Dosis von 225–375 mg/d Venlafaxin bzw. 150–200 mg/d Imipramin. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter  $\geq 18$ , Diagnose: schwere Major Depression nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score  $\geq 27$  auf MADRS (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung  $\leq 15$  % auf MADRS zwischen



Screening und Studienbeginn. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren Therapieresistenz, Panikstörung, Suizidalität und nicht stabile Psychotherapie genannt.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine Definition dieser Population wurde nicht angegeben. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis (MADRS, HAM-D und CGI) wurde eine ANCOVA mit Behandlung, Zentrum und deren Interaktion als Faktoren und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate durchgeführt. Weiterhin wurden 2-fache Varianzanalysen mit Gruppe, Zentrum und deren Interaktion angewendet. Der Gruppenvergleich wurde mittels Fisher's-Exakttest analysiert. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

### **Kurzbeschreibung der Studie 0600A-321-GMR-18105**

Die Studie 0600A-321-GMR-18105 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 2-armige Studie, in der Venlafaxin 25–150 mg/d mit Maprotilin 25–150 mg/d bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die HAMD-21- und MADRS-Gesamtscores, Ansprechraten (HAMD-21, MADRS, CGI) und u. a. der Effekt auf Angstsymptomatik und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 60 Patienten pro Behandlungsarm führt mit einer Power von 80 % zu einem signifikanten Gruppenunterschied in der Inzidenz von anticholinergischen Symptomen unter der Annahme, dass bei 20 % der Venlafaxin Patienten und 45 % der Maprotilin-Patienten solche Symptome auftreten.

Die Patienten wurden nach einem verdeckten Randomisierungsschema den Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Medikation wurde in identisch aussehenden Kapseln verabreicht.

Die Studie bestand aus einer 7-tägigen (+/-3) einfach verblindeten Placebo-run-in-Phase, einer 6-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer 3-tägigen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. In der ersten Behandlungswoche wurden die Anfangsdosierungen von 25 mg/d Venlafaxin oder 25 mg/d Maprotilin bis zu 100 mg/d in beiden Gruppen titriert. Bis Tag 15 konnte die Dosierung bis auf 150 mg/d in beiden Gruppen erhöht werden. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und am Ende der Run-in-Phase sowie nach 1, 8, 15, 22, 29 und 43 Tagen nach Randomisierung und einmal nach Studienende statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter  $\geq 18$ , Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Verbesserung  $\leq 20$  % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren Suizidalität und Psychotherapie genannt.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine Definition dieser Population wurde nicht angegeben. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis (HAMD- und MADRS-Endwerte sowie CGI) wurde eine 2-fache ANCOVA mit der Behandlung-Prüfarzt-Interaktion als Faktoren und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate durchgeführt. Die Ansprechraten wurden mittels Fisher's-Exakttest analysiert. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt. Für die Skalen mit Gesamtscore wurde dieser im Fall fehlender Daten durch Multiplizieren des Mittelwerts der vorhandenen Items mit der Itemzahl berechnet.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

#### **Kurzbeschreibung der Studie 0600A-326-GMR-20004**

Die Studie 0600A-326-GMR-20004 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 2-armige Studie, in der Venlafaxin (bis 225 mg/d) mit Clompiramin (bis 225 mg/d) bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HAMD- und MADRS-Gesamtscore sowie CGI. Sekundäre Ziele waren u. a. der Effekt auf Angstsymptomatik, die Ansprechraten in HAMD, MADRS und CGI und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 60 Patienten pro Behandlungsarm führt mit einer Power von 90 % zu einem signifikanten Gruppenunterschied in der Inzidenz von anticholinergischen Symptomen unter der Annahme, dass bei 20 % der Venlafaxin-Patienten und 50 % der Clompiramin-Patienten solche Symptome auftreten.

Die Patienten wurden gemäß einem vom Sponsor zur Verfügung gestellten Randomisierungsschema den Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Medikation wurde in identisch aussehenden Kapseln verabreicht.

Die Studie bestand aus einer 7-tägigen (+/-3) einfach verblindeten Placebo-run-in-Phase, einer 6-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer 3-tägigen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Das Dosierungsschema ist nicht beschrieben. Visiten am Studienzentrum fanden zum Beginn und am Ende der Run-in-Phase sowie nach 1, 8, 15, 22, 29 und 43 Tagen nach Randomisierung und einmal nach Studienende statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter  $\geq 18$ , Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score  $\geq 24$  auf MADRS (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung  $\leq 20\%$  auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren Suizidalität und Psychotherapie genannt.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine Definition dieser Population wurde nicht angegeben. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis (HAMD- und MADRS-Endwerte) wurde eine 2-fache ANCOVA mit Behandlung, Prüferarzt und der Behandlung-Prüferarzt-Interaktion als Faktoren und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate durchgeführt. Die Ansprechraten und die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse wurden mittels Fisher's-Exakttest analysiert. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

### **Kurzbeschreibung der Studie 0600A-332-US-GMR-21989**

Die Studie 0600A-332-US-GMR-21989 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 2-armige Studie, in der Venlafaxin 150–225 mg/d im Vergleich zu Fluoxetin 20–40 mg/d bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Major Depression verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HAMD- und MADRS-Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u. a. die Ansprechraten (HAMD, MADRS, CGI) und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 20 Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigt eine statistisch signifikante HAMD-Differenz von 6 Punkten zu Fluoxetin mit einer Standardabweichung von 6,5 Punkten.

Die Patienten wurden gemäß einer vom Sponsor zur Verfügung gestellten computergenerierten Liste in die beiden Behandlungsgruppen randomisiert. Die Medikation wurde in identisch aussehenden Kapseln verabreicht.

Die Studie bestand aus einer 7-tägigen (+/-3) einfach verblindeten Placebo-run-in-Phase, einer 6-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer 6-tägigen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Die Venlafaxin-Dosis wurde in den ersten 10 Tagen von 25 bis 125 mg/d hoch dosiert mit der Möglichkeit der Dosiserhöhung bis zu 225 mg/d. Die Fluoxetin-Dosis konnte nach 21 Tagen von 20 bis 40mg/d hoch dosiert werden. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter  $\geq 18$ , Diagnose: schwere Major Depression nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score  $\geq 20$  auf HAMD bei Screening und Studienbeginn, Verbesserung  $\leq 20\%$  auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn. Ausschlusskriterien wurden nicht angegeben.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Messung zu Studienbeginn und eine Messung nach Studienbeginn (während der Therapie oder innerhalb von 3 Tagen nach Beendigung der Therapie) mindestens eines der primären Zielparameter und mindestens eine Dosis Medikation bekommen hatten. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis (HAMD- und MADRS-Endwerte sowie CGI) und den Gruppenvergleich wurde eine einfache ANCOVA mit der Behandlung als Faktor durchgeführt. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt. Für die Skalen mit Gesamtscore wurde dieser im Fall fehlender Daten durch Multiplizieren des Mittelwerts der vorhandenen Items mit der Itemzahl berechnet. In der Safety-Analyse wurde für die Gruppenunterschiede ein Fisher Exact Test verwendet.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

### **Kurzbeschreibung der Studie 0600A1-347-FR-NE-CSR**

Die Studie 0600A1-347-FR-NE-CSR war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 3-armige Studie, in der Duloxetin in den Dosierungen 150 mg/d (bid Dosisschema) und 150 mg/d (tid Dosisschema) mit Fluvoxamin 200 mg/d (bid Dosisschema) bei Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Die Studie bestand aus einer einwöchigen einfach verblindeten Placebo-Run-in-Phase und einer 6-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase durchgeführt. In der ersten Behandlungswoche bekamen die Patienten Venlafaxin 75 mg/d (bid Dosisschema) in der ersten Gruppe, Venlafaxin 75 mg/d (tid Dosisschema) in der zweiten Gruppe oder Fluvoxamin 100 mg/d (bid Dosisschema). In der zweiten Woche wurden die Dosen verdoppelt und bis zum Ende der Studie fix gehalten.

Die verfügbaren Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R. Ausschlusskriterien wurden nicht angegeben.

In den Herstellerunterlagen wurden keine Angaben zu den Zielkriterien, Randomisierung und Allocation Concealment, statistischen Verfahren, Fallzahlplanung und weiteren Ein-/Ausschlusskriterien gemacht. Es wurden lediglich die Daten zu Studienbeginn und Informationen zu unerwünschten Ereignissen übermittelt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

### **Kurzbeschreibung der Studie 0600A1-349-NE-UK-CSR**

Die Studie 0600A1-349-NE-UK-CSR war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 2-armige Studie, in der Duloxetin 75-150 mg/d mit Paroxetin 20–40 mg/d bei Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Die Studie bestand aus einer einwöchigen einfach verblindeten Placebo-run-in-Phase, einer 8-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer 6-tägigen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase durchgeführt. In der ersten Behandlungswoche bekamen die Patienten Venlafaxin 75 mg/d oder Paroxetin 20 mg/d, die Dosierung konnte bis zum Tag 22 bis zu 150 mg/d bzw. 40 mg/d erhöht werden.

Die verfügbaren Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R. Ausschlusskriterien wurden nicht angegeben.

In den Herstellerunterlagen wurden keine Angaben zu den Zielkriterien, Randomisierung und Allocation Concealment, statistischen Verfahren, Fallzahlplanung und weiteren Ein-/Ausschlusskriterien gemacht. Es wurden lediglich die Daten zu Studienbeginn und Informationen zu unerwünschten Ereignissen übermittelt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

### **Kurzbeschreibung der Studie 0600A1-351-GE-CSR**

Die Studie 0600A1-351-GE-CSR war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 2-armige Studie, in der Venlafaxin 75–150 mg/d mit Moclobemid 300–450 mg/d bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Die Studie bestand aus einer einwöchigen einfach verblindeten Placebo-run-in-Phase, einer 6-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testintervention erhielten, und einer Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. In der ersten Behandlungswoche bekamen die Patienten Venlafaxin 75 mg/d oder Moclobemid 300 mg/d. Danach wurde die Dosis auf 150 bzw. 450 mg/d gesteigert mit der Möglichkeit die Dosierung wieder auf 75 mg/d bzw. 300 mg/d zu reduzieren.

Die verfügbaren Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R. Ausschlusskriterien wurden nicht angegeben.

In den Herstellerunterlagen wurden keine Angaben zu den Zielkriterien, Randomisierung und Allocation Concealment, statistischen Verfahren, Fallzahlplanung und weiteren Ein-/Ausschlusskriterien gemacht. Es wurden lediglich die Daten zu Studienbeginn und Informationen zu unerwünschten Ereignissen übermittelt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

### **Kurzbeschreibung der Studie 0600-428-IT-SDC-3993**

Die Studie 0600-428-IT-SDC-3993 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 2-armige Studie, in der Venlafaxin XR 75 mg/d mit Paroxetin 20 mg/d bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HAMD-17- und MADRS-Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Ansprechraten (HAMD, MADRS), die Remission (HAMD, CGI) und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

In den Herstellerunterlagen wurden keine Angaben zu Randomisierung, Allocation Concealment oder Fallzahlplanung gemacht.

Die Studie bestand aus einer 8-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Ein Behandlungsschema oder ein Studienflowchart wurden nicht übermittelt.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 2 Wochen Symptombdauer. Ausschlusskriterien wurden nicht angegeben.

Die Auswertungspopulation wurde nicht genannt. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis (finale Gesamtscores auf HAMD und MADRS) wurde eine ANOVA für multiple Messungen verwendet. Die Änderungen in HAMD und MADRS zu Studienbeginn wurden mittels einer univariaten ANOVA (mit dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate) analysiert. Die fehlenden Werte werden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

### **Kurzbeschreibung der Studie 600A-654-AU**

Die Studie 600A-654-AU war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 2-armige Studie, in der Venlafaxin 75–150 mg/d mit Fluoxetin 20–40 mg/d bei Patienten mit Major Depression nach DSM-IV verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die HAMD-21- und MADRS-Gesamtscores sowie CGI. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Ansprechraten (HAMD-21, MADRS, CGI), der Effekt auf Angst- und Schmerzsymptomatik und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 264 Patienten insgesamt berücksichtigt bei einer Power von 90 % eine statistisch signifikante MADRS-Differenz  $\geq 4$  Punkte zwischen Behandlungsgruppen, mit einer Standardabweichung von 10 Punkten und einer Drop-out-Rate von 34 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor erstellten Blockrandomisierungsschema zugeteilt. Die Fluoxetin-Patienten erhielten zusätzlich eine Placebokapsel, um die 2-mal tägliche Vergabe von Venlafaxin auszugleichen.

Die Studie bestand aus einer 12-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer 3-tägigen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlung vorgenommen. Während der Behandlungsphase erhielten die Patienten Venlafaxin (37,5 mg 2 x täglich) oder Fluoxetin (20 mg 1 x täglich). Nach Tag 28 konnte die Dosis auf 150 mg/d bzw. 40 mg/d verdoppelt werden. Visiten am Studienzentrum fanden bei Studienbeginn sowie nach 1, 7, 14, 28, 35, 56 und 84 Tagen nach Randomisierung und einmal nach Studienende statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter 18-70, Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 2 Wochen Symptombdauer, Score  $\geq 20$  auf MADRS (bei Studienbeginn). Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren Suizidalität und Therapieresistenz genannt.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten die randomisiert wurden, mindestens eine Messung nach Studienbeginn (während der Therapie oder innerhalb von 3 Tagen nach Beendigung der Therapie) mindestens eines der primären Zielparameter und mindestens eine Dosis Medikation bekommen hatten. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für die primären und sekundären Wirksamkeitsnachweise (finale Gesamtscores auf HAMD, MADRS, HAMA und VAS) wurde eine Kovarianzanalyse mit Behandlung, Zentrum und ihrer Interaktion als Faktoren und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate verwendet. Die Ansprechraten und die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen wurden mittels Fisher's-Exakttest analysiert. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt. Für die Skalen mit Gesamtscore wurde dieser im Fall fehlender Daten durch Multiplizieren des Mittelwerts der vorhandenen Items mit der Itemzahl berechnet.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

### **Kurzbeschreibung der Studie TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156**

Die Studie TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156 war eine monozentrische, randomisierte, doppelblinde, 2-armige Studie, in der Venlafaxin ER 75 mg/d mit Fluoxetin 20 mg/d bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HAMD-21-Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den MADRS-Gesamtscore, die Ansprechraten (HAMD-21, MADRS, CGI), der Effekt auf Angstsymptomatik und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die Fallzahlplanung wurde nicht beschrieben.

Es wurden keine Angaben zur Randomisierungsprozedur gemacht. Die Medikation wurde in vergleichbaren Tabletten verabreicht.

Die Studie bestand aus einer 8-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlung vorgenommen. Während der Behandlungsphase erhielten die Patienten Venlafaxin oder Fluoxetin in fester Dosierung. Visiten am Studienzentrum fanden zum Studienbeginn sowie nach 7, 14, 28, 42 und 56 Tagen nach Randomisierung statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: Alter  $\geq 18$ , Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 2 Wochen Symptombdauer, Score  $\geq 18$  auf HAMD-21 (bei Studienbeginn). Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren Suizidalität und nicht stabile Psychotherapie genannt.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine Definition dieser Population wurde nicht angegeben. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für die primären und sekundären Wirksamkeitsnachweise (Änderung von Studienbeginn in HAMD, MADRS und HAMA) wurde ein gepaarter t-Test verwendet. Die Gruppendifferenzen der Mittelwerte und der mittleren Reduktionen in HAMD, MADRS und HAMA wurden mittels einer 2-fachen ANOVA oder einer ANCOVA mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate analysiert. Die Ansprechraten wurden mittels Fisher's-Exakttest oder Mantel-Haenszel-Test analysiert. Die Safety-Analyse wurde deskriptiv für alle behandelten Patienten durchgeführt. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.



### **Kurzbeschreibung der Studie AK130939**

Die Studie AK130939 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, 3-armige Studie, in der Venlafaxin XR 75–150 mg/d mit Bupropion XL 150–300 mg/d und Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Zielkriterium der Studie war die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den MADRS-Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Ansprechraten (MADRS, CGI), Remissionsrate (MADRS), Effekte auf Angstsymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, soziales Funktionsniveau, sexuelle Dysfunktion, Energie und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zur Verfügung gestellten verdeckten Block-Randomisierungsschema (generiert mittels RandAll System) in einer 1:1:1-Anteilung zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte telefonisch mittels Clinphone System. Die Verblindung erfolgte mittels Double-dummy-Technik (matching Placebo-Kapseln / Tabletten für jede aktive Medikationsform).

Die Studie bestand aus einer 2-wöchigen Screening-Phase, einer 8-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testintervention erhielten, einer bis zu einer Woche langen Ausschleichphase und einer bis zu 3 Wochen langen Follow-up-Phase. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase bekamen die Patienten Venlafaxin XR 75 mg/d Anfangsdosis oder Bupropion XL 150 mg/d Anfangsdosis (bzw. Placebo) für die ersten 4 Wochen, dann konnte die Dosis bis zu 150 mg/d Venlafaxin XR bzw. 300 mg/d Bupropion XL (bzw. Placebo) erhöht werden. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und Ende der Screeningphase sowie am Ende der Wochen 1, 2, 4, 6 und 8 nach Randomisierung, am Ende der Ausschleichphase sowie in der Follow-up-Phase statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, eine Messung zu Studienbeginn und eine Messung nach Studienbeginn für das primäre Zielkriterium hatten.

Die wichtigsten Einschlusskriterien sowie Angaben zur Methodik der statistischen Analyse einschließlich der Fallzahlplanung können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers entnommen werden: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/bupropion/III\\_AK130939.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/bupropion/III_AK130939.pdf). Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie und Therapieresistenz genannt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

### **Kurzbeschreibung der Studie WXL101497**

Die Studie WXL101497 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, 3-armige Studie, in der Venlafaxin XR 75–150 mg/d mit Bupropion XL 150–300 mg/d und Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Zielkriterium der Studie war die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den MADRS-Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Ansprechrate (MADRS, CGI), Remissionsrate (MADRS), Effekte auf Angstsymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, soziales Funktionsniveau, sexuelle Dysfunktion, Energie und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zur Verfügung gestellten verdeckten Block-Randomisierungsschema (generiert mittels RandAll System) in einer 1:1:1-Anteilung zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte telefonisch mittels Clinphone System. Die Verblindung erfolgte mittels Double-dummy-Technik (matching Placebo-Kapseln / Tabletten für jede aktive Medikationsform).

Die Studie bestand aus einer 2-wöchigen Screening-Phase, einer 8-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testintervention erhielten, einer bis zu einer Woche langen Ausschleichphase und einer bis zu 3 Wochen langen Follow-up-Phase. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase bekamen die Patienten Venlafaxin XR 75 mg/d Anfangsdosis oder Bupropion XL 150 mg/d Anfangsdosis (bzw. Placebo) für die ersten 4 Wochen, dann konnte die Dosis bis zu 150 mg/d Venlafaxin XR bzw. 300 mg/d Bupropion XL (bzw. Placebo) erhöht werden. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und Ende der Screeningphase sowie am Ende der Wochen 1, 2, 4, 5, 6 und 8 nach Randomisierung, am Ende der Ausschleichphase sowie in der Follow-up-Phase statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, eine Messung zu Studienbeginn und eine Messung nach Studienbeginn für das primäre Zielkriterium hatten.

Die wichtigsten Einschlusskriterien sowie Angaben zur Methodik der statistischen Analyse einschließlich der Fallzahlplanung können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers – [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/bupropion/III\\_WXL101497.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/bupropion/III_WXL101497.pdf) – entnommen

werden. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie und Therapieresistenz genannt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

### **Kurzbeschreibung der Studie 0600B-367-EU-GMR-25782**

Die Studie 0600B-367-US-GMR-32822 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, vierarmige Studie, in der Venlafaxin ER in den fixen Dosierungen 75mg/d und 150mg/d mit Paroxetin 20mg/d und Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HAMD-21- und MADRS-Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Ansprechraten (HAMD-21, MADRS, CGI), die Remissionsraten (HAMD-21), Effekte auf Angstsymptomatik und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor computergenerierten verdeckten Randomisierungsschemas zugeteilt. Die Verblindung erfolgte mittels Double-dummy-Technik (matching Placebo-Kapseln für jede aktive Medikationsform). Die geplante Fallzahl von insgesamt 352 Patienten (336 Patienten in der ITT bzw. 84 per Behandlungsgruppe) berücksichtigt eine statistisch signifikante Differenz von 4 Punkten auf HAMD zwischen 2 Gruppen.

Die Studie bestand aus einer 7-tägigen (+/-3) einfach verblindeten Placebo-run-in-Phase, einer 8-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer 3-tägigen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zum Beginn und am Ende der Run-in-Phase sowie nach 1, 2, 4, 6 und 8 Wochen nach Randomisierung und einmal nach Studienende statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter  $\geq 18$ , Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score  $\geq 20$  auf HAMD (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung  $\leq 20\%$  auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn. Als relevantes studienspezifisches Ausschlusskriterium war Suizidalität genannt.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Messung zu Studienbeginn und eine Messung nach Studienbeginn (während der Therapie oder innerhalb von 3 Tagen nach

Beendigung der Therapie) mindestens eines der primären Zielparameter und mindestens eine Dosis Medikation bekommen hatten. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis (finale Gesamtscores auf HAMD, MADRS und CGI) wurden eine parametrische 2-fache ANCOVA mit Behandlung, Zentrum (Prüfarzt) und deren Interaktion als Faktoren und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate verwendet. Die adjustierten Änderungen in HAMD und MADRS zu Studienbeginn wurden mittels eines gepaarten t-Tests analysiert. Die fehlenden Werte werden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt. Für die Skalen mit Gesamtscore wurde dieser im Fall fehlender Daten durch Multiplizieren des Mittelwerts der vorhandenen Items mit der Itemzahl berechnet.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

### **Kurzbeschreibung der Studie 0600A1-372-US-GMR-32822**

Die Studie 0600A1-372-US-GMR-32822 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 3-armige Studie, in der Venlafaxin 200–375mg/d mit Fluoxetin 40–80 mg/d und Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die Zeit bis zum nachhaltigen Ansprechen auf HAMD. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den HAMD- und MADRS-Gesamtscore, die Ansprechraten (HAMD, MADRS, CGI) und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 145 Patienten in jeder Behandlungsgruppe berücksichtigt eine statistisch signifikante Differenz von 10 % in der nachhaltigen Ansprechraten in der ersten Behandlungswoche (mit einer Hazard Ratio von 1,58) und einer Drop-out-Rate von 20 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor computer-generierten verdeckten Randomisierungsschema zugeteilt. Die Medikation wurde in identisch aussehenden Kapseln verabreicht.

Die Studie bestand aus einer 7-tägigen (+/-4) einfach verblindeten Placebo-run-in-Phase, einer 6-wöchigen Behandlungsphase in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer bis zu 3 Wochen langen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Während der Behandlungsphase erhielten die Patienten Venlafaxin 75 mg/d, Fluoxetin 20 mg/d (Anfangsdosen) oder Placebo. Die Dosierung konnte schrittweise innerhalb der ersten 8 Behandlungstage bis auf 375 mg/d bzw. 80 mg/d oder Placebo erhöht werden. Visiten am Studienzentrum fanden zum Beginn und am Ende der Run-in-Phase sowie in den Zeitintervallen 1–3, 3–5, 6–7, 8–10, 11–14, 15–21, 22–28, 42 Tage nach Randomisierung und einmal nach Studienende statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter 18–65, Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score  $\geq 26$  auf MADRS (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung  $\leq 15$  % auf MADRS zwischen Screening und Studienbeginn. Als relevantes studienspezifisches Ausschlusskriterium war Suizidalität genannt.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Messung zu Studienbeginn und eine Messung nach Studienbeginn (während der Therapie oder innerhalb von 3 Tagen nach Beendigung der Therapie) mindestens eines der primären Zielparameter und mindestens eine Dosis Medikation bekommen hatten. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den Vergleich der finalen Gesamtscores auf HAMD und MADRS wurde eine parametrische 2-fache ANCOVA mit Behandlung und Zentrum als Faktoren und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate verwendet. Ein multipler Vergleich mittels Fisher-F-Test wurde bei jeder Evaluationsperiode durchgeführt. Die fehlenden Werte werden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

#### **Kurzbeschreibung der Studie 0600C1-402-US-CA-CSR-48579**

Die Studie 0600C1-402-US-CA-CSR-48579 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 3-armige Studie, in der Venlafaxin ER 75–300mg/d, mit Sertralin 50–200mg/d und Placebo bei Patienten mit Major Depression verglichen wurden.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HAMD-17-Gesamtscore und die Remissionsrate (HAMD-17). Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den HAMD-21- und MADRS-Gesamtscore, die Ansprechraten (HAMD-21, MADRS, CGI), die Remissionsraten (MADRS, CGI), Effekte auf Angstsymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, soziales Funktionsniveau und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 278 Patienten in jeder aktiven Behandlungsgruppe und 100 Patienten in der Placebogruppe berücksichtigt eine statistisch signifikante Differenz von 10 % in der Remissionsrate zwischen den aktiven Vergleichsgruppen und 20 % zwischen Venlafaxin und Placebo und eine Gesamtquote von 5 % Patienten die nicht für die ITT-Auswertung geeignet sind. Um die 90 % Power zu erreichen, werden die Ergebnisse dieser Studie mit denen einer zweiten Studie gepoolt.

Die Randomisierung erfolgte zentral telefonisch und computergestützt (Computerized Randomization / Enrollment System, CORE) gemäß einem vom Sponsor erstellten Randomisierungsschema. Es wurde nicht angegeben, ob die Medikation identisch aussah.

Die Studie bestand aus einer 7-tägigen (+/-4) Auswaschphase, einer 10-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer bis zu 3 Wochen langen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde am Ende der Auswaschphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase erhielten die Patienten Venlafaxin 37,5 mg/d, Sertralin 50 mg/d (Anfangsdosen) oder Placebo. Die Dosierung konnte schrittweise in den ersten 43 Tagen bis 300 mg/d Venlafaxin, 200 mg/d Sertralin oder Placebo erhöht werden. Visiten am Studienzentrum fanden zum Beginn und am Ende der Auswaschphase sowie nach 7, 14, 21, 28, 42, 56 und 70 Tagen nach Randomisierung und einmal nach Studienende statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter  $\geq 18$ , Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score  $\geq 20$  auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung  $\leq 20\%$  auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn. Als relevantes studienspezifisches Ausschlusskriterium war Suizidalität genannt.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten, die mindestens eine Messung zu Studienbeginn und eine Messung nach Studienbeginn (während der doppelblinden Therapie oder innerhalb von 3 Tagen nach Beendigung der Therapie) mindestens eines primären Zielparameters hatten. Beschreibung der relevanten Testverfahren: für den primären Wirksamkeitsnachweis (Vergleich der Remissionsraten auf HAMD) wurde der Fisher's-Test verwendet. Dasselbe Verfahren wird auch für den Vergleich der Remissionsraten auf MADRS und CGI und für die Ansprechraten verwendet. Die HAMD- und MADRS-Gesamtscores und auch die anderen sekundären Parameter (HAM-A, GLF, HAD, WPAI and SASS) werden mittels einer parametrischen 2-fachen ANCOVA mit Behandlung, Zentrum und der Zentrum-Behandlung-Interaktion als Faktoren und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate analysiert. Die fehlenden Werte werden primär nach dem LOCF-Prinzip ersetzt. Auch andere Imputationsmethoden wie das mixed effect model, ETRANK-Methoden, generalized estimating equations (GEE), oder Multiple-imputations-Methoden wurden verwendet.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

### **Kurzbeschreibung der Studie GMA-016-CSR**

Die Studie GMA-016-CSR war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 3-armige Studie, in der Venlafaxin 375 mg/d mit Fluoxetin 80 mg/d und Placebo bei der Behandlung von stationären und ambulanten Patienten mit Major Depression nach DSM-IV mit melancholischen Symptomen verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HAMD-21- und MADRS-Gesamtscore sowie CGI. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Ansprechraten (HAMD-21, MADRS, CGI), die Remissionsraten (HAMD-17) und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 100 Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigt eine statistisch signifikante HAMD-Differenz  $\geq 4$  Punkte zu Placebo, mit einer Standardabweichung von 8 Punkten und einer Quote von 5-10 % der Patienten, die nicht für die ITT-Auswertung geeignet sind.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer verdeckten Blocksequenzierung (jeweils 6 Patienten) zugeteilt. Die Randomisierungsinstanz wurde nicht beschrieben. Die Medikation wurde in identisch aussehenden Kapseln verabreicht.

Die Studie bestand aus einer bis zu 4 Tage dauernden Placebo-Run-in-Phase, einer 6-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer bis zu 2 Wochen langen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde zum Beginn der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase erhielten die Patienten eine Anfangsdosis von 75 mg/d Venlafaxin, 20 mg/d Fluoxetin oder Placebo, die Dosis wurde schrittweise bis zum Tag 16 bis zu 375 mg/d Venlafaxin bzw. 80 mg/d Fluoxetin erhöht. Visiten am Studienzentrum fanden zum Beginn und am Ende der Run-in-Phase sowie nach 1, 4, 8, 12, 16, 21, 28 und 42 Tagen nach Randomisierung und am Studienende statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: stationär oder ambulant, Alter  $\geq 18$ , Diagnose: Major Depression mit melancholischen Symptomen nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptombdauer, Score  $\geq 24$  auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung  $\leq 20$  % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn. Als relevantes studienspezifisches Ausschlusskriterium war Suizidalität genannt.

Die Auswertungspopulation wurde nicht angegeben. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis (Vergleich der HAMD-, MADRS- und CGI-Werte nach 6 Wochen) zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein ANCOVA-Modell mit Behandlung und Prüfarzt als Hauptfaktoren und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate verwendet. Dasselbe Verfahren wurde für die Analyse der Quality of Life Scores verwendet. Für die Ansprechraten wurde ein Log-rank-Test verwendet, die Remissionsrate wurde mittels Chi-Quadrat-Test analysiert. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

### **Kurzbeschreibung der Studie 0600B-671-UK**

Die Studie 0600B-671-UK war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, 2-armige Studie, in der Venlafaxin ER 75–300 mg/d mit Citalopram 20–60 mg/d bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HAMD21Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den MADRS-Gesamtscore, die Ansprechraten (HAMD-21, MADRS, CGI) und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 450 Patienten insgesamt (190 Completers in jeder Behandlungsgruppe) berücksichtigt eine statistisch signifikante HAMD-Differenz  $\geq 1$  Punkte ( $\leq 2$  Punkte für Äquivalenz) zwischen Behandlungsgruppen mit einer Standardabweichung von 8 Punkten.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor erstellten Blockrandomisierungsschema zugeteilt. Die Medikation wurde in identisch aussehenden Kapseln (inklusive eines zusätzlichen Placebo Double-Dummy) verabreicht.

Die Studie bestand aus einer 4 bis 7-tägigen optionalen Placebo-Run-in-Phase, einer 12-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer bis zu 6 Tage langen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase (oder bei Screening für die Patienten, die nicht an der Run-in-Phase teilgenommen hatten) vorgenommen. Während der Behandlungsphase konnte die Dosierung schrittweise bis auf Venlafaxin 300 mg/d bzw. Citalopram 60 mg/d erhöht werden (Dosierungsschema unklar). Visiten am Studienzentrum fanden zum Beginn und am Ende der Run-in-Phase bzw. bei Screening sowie nach 1, 7, 14, 28, 42, 56, 70 und 84 Tagen nach Randomisierung und am Studienende statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant und stationär, Alter 18–65, Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score  $\geq 20$  auf HAMD-21, Verbesserung  $\leq 20$  % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn, Therapieresistenz zu SSRI. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren Therapieresistenz zur Studienmedikation und Suizidalität angegeben.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine HAMD-Messung nach Studienbeginn (während der doppelblinden Therapie oder innerhalb von 3 Tagen nach Beendigung der Therapie) und mindestens eine Dosis Medikation bekommen hatten. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis (finaler HAMD-Gesamtscore) wurde eine Kovarianzanalyse mit der Behandlung, Zentrum und ihrer Interaktion als Faktoren und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate verwendet. Für die stetigen Sekundärparameter wurde eine Kovarianzanalyse, für die ordinalen und binären



Parameter eine Cochran-Mantel-Haenszel Prozedur verwendet. Für die Skalen mit Gesamtscore wurden die fehlenden Antworten durch einen Mittelwert der vorhandenen Items ersetzt. Der Umgang mit fehlenden Werten bei frühzeitigem Abbruch wurde nicht beschrieben.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

## **Direktvergleich**

### **Kurzbeschreibung der Studie HMBU**

Die Studie F1J-MC-HMBU (Kurzbezeichnung: HMBU) war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 2-armige Phase-IIIb-Studie, in der Duloxetin 60 (Studienphase II) bzw. 60–120 mg/d (Studienphase III) mit Venlafaxin XR 150 bzw. 150–225 mg/d bei Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf ein „globales Nutzen-Risiko-Maß“ am Ende der Studienphase II. Primäres Wirksamkeitsziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HAMD-17-Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Ansprechrate (HAMD-17) sowie Remissionsrate (HAMD-17), den CGI, Effekte auf Angstsymptomatik, Schlaf, gesundheitsbezogene Lebensqualität, sexuelle Dysfunktion, soziales Funktionsniveau und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die benötigte Fallzahl von 320 Patienten für die kombinierte Behandlungsgruppe der Studien HMBU und HMCQ wurde berechnet mit  $\alpha = 5\%$  und einer Power von mindestens 80 %, wobei ein erwarteter Gruppenunterschied von 0.74 Punkten im globalen Nutzen-Risiko-Maß am Ende der Studienphase II, eine Standardabweichung von 3,16 sowie eine Drop-out-Rate von 10 % angenommen wurden.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen mittels einer zentralen, automatisierten Telefonrandomisierung (Interactive Voice Response System, IVRS) in einer 1:1-Ratio zugeteilt. Die Medikation wurde in identisch aussehenden Kapseln verabreicht.

Die Studie bestand nach der Screeningphase aus einer jeweils 6-wöchigen Behandlungsphase II und III, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer 3-wöchigen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde vor Beginn der Behandlungsphase II vorgenommen. Die Duloxetin Gruppe begann mit einer Dosis von 60 mg/d für Studienphase II, welche innerhalb von Studienphase III auf 120 mg/d gesteigert werden konnte. Die Venlafaxin XR Gruppe begann mit einer Dosis von 75 mg/d für die ersten 2 Behandlungswochen, welche dann für den Rest von Studienphase II auf 150 mg/d gesteigert wurde und innerhalb von Studienphase III auf 225 mg/d gesteigert werden konnte. Visiten am Studienzentrum fanden viermal wöchentlich und einmal 2-wöchentlich während der

Studienphase II, danach 2-wöchentlich sowie in der Ausschleichphase wöchentlich statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter  $\geq 18$ , Diagnose: MDD nach DSM IV, nur Rezidiv, Score  $\geq 18$  auf HAMD-17 bei Visite 1. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren Therapieresistenz, Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie, Achse-I-Störungen (inklusive Angststörungen) und Angststörung als Primärdiagnose innerhalb des letzten Jahres genannt. Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den Wirksamkeitsnachweis der kontinuierlichen Variablen wurde eine ANOVA mit Behandlung, Zentrum (Prüfarzt) und deren Interaktion bzw. eine ANCOVA mit Behandlung, Zentrum (Prüfarzt), deren Interaktion und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate verwendet. Die Evaluation erfolgte auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0.05 bzw. 0.10 für Interaktionseffekte. Die Safetydaten wurden mittels ANOVA oder ANCOVA und Fisher's-Exakttest analysiert. Für den Nicht-Unterlegenheitstest wurde die Veränderung von Studienbeginn zu Endpunkt im HAMD17-Gesamtscore mittels ANCOVA untersucht. Es wurde außerdem eine Mixed-model-repeated-measures(MMRM)-Analyse durchgeführt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zu Nutzenbewertung.

### **Kurzbeschreibung der Studie HMCQ**

Die Studie F1J-MC-HMCQ (Kurzbezeichnung: HMCQ) war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 3-/2-armige Phase-IIIb-Studie, in der Duloxetin 60 (Studienphase II) bzw. 60–120 mg/d (Studienphase III) mit Venlafaxin XR 75 und 150 bzw. 75–225 mg/d bei Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf ein „globales Nutzen-Risiko-Maß“ am Ende der Studienphase II. Primäres Wirksamkeitsziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HAMD-17-Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Ansprechrate (HAMD-17) sowie Remissionsrate (HAMD-17), den CGI, Effekte auf Angstsymptomatik, Schlaf, gesundheitsbezogene Lebensqualität, sexuelle Dysfunktion, soziales Funktionsniveau und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die benötigte Fallzahl von 320 Patienten für die kombinierte Behandlungsgruppe der Studien HMBU und HMCQ wurde berechnet mit  $\alpha = 5\%$  und einer Power von mindestens 80%, wobei ein erwarteter Gruppenunterschied von 0.74 Punkten im globalen Nutzen-Risiko-Maß am Ende der Studienphase II, eine Standardabweichung von 3,16 sowie eine Drop-out-Rate von 10% angenommen wurden.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen mittels einer zentralen, automatisierten Telefonrandomisierung (Interactive Voice Response System, IVRS) in einer 1:1:1-Ratio zugeteilt. Die Medikation wurde in identisch aussehenden Kapseln verabreicht.

Die Studie bestand nach der Screeningphase aus einer jeweils 6-wöchigen Behandlungsphase II und III, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer 3-wöchigen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde vor Beginn der Behandlungsphase II vorgenommen. Die Duloxetin Gruppe begann mit einer Dosis von 60 mg/d für Studienphase II, welche innerhalb von Studienphase III auf 120 mg/d gesteigert werden konnte. Die Venlafaxin-XR-Gruppen begannen mit einer Dosis von 75 mg/d für die ersten 2 Behandlungswochen, welche dann für den Rest von Studienphase II für die der höheren Dosisgruppe zugeteilten Patienten auf 150 mg/d gesteigert wurde. Innerhalb von Studienphase III konnte die Dosis für alle Venlafaxin-Patienten auf 225 mg/d gesteigert werden. Visiten am Studienzentrum fanden viermal wöchentlich und einmal 2-wöchentlich während der Studienphase II, danach 2-wöchentlich sowie in der Ausschleichphase wöchentlich statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter  $\geq 18$ , Diagnose: MDD nach DSM IV, nur Rezidiv, Score  $\geq 18$  auf HAMD-17 bei Visite 1. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren Therapieresistenz, Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie, Achse-I-Störungen (inklusive Angststörungen) und Angststörung als Primärdiagnose innerhalb des letzten Jahres genannt. Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den Wirksamkeitsnachweis der kontinuierlichen Variablen wurde eine ANOVA mit Behandlung, Zentrum (Prüfarzt) und deren Interaktion bzw. eine ANCOVA mit Behandlung, Zentrum (Prüfarzt), deren Interaktion und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate verwendet. Die Evaluation erfolgte auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0.05 bzw. 0.10 für Interaktionseffekte. Die Safetydaten wurden mittels ANOVA oder ANCOVA und Fisher's-Exakttest analysiert. Für den Nicht-Unterlegenheitstest wurde die Veränderung von Studienbeginn zu Endpunkt im HAMD17-Gesamtscore mittels ANCOVA untersucht. Es wurde außerdem eine Mixed-model-repeated-measures(MMRM)-Analyse durchgeführt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zu Nutzenbewertung.

## D.2: Bislang unveröffentlichte Daten aus veröffentlichten Studien

**Studie HMDH**

Tabelle 116: Studie HMDH – BPI-SF “average pain”, MMRM (ITT, OC)

Brecht 2007	BPI-SF average pain (MMRM)		Gruppenunterschied		
	LSMean (SE)	Änderung von Baseline LSMean (SE)	LSMean (SE)	[95 %-KI]	p-Wert
Baseline Mittelwerte Gesamtpopulation (unadjustiert)	Mittelwert (SE) 5,7 (0,1)	Mittelwert (SE) 5,7 (0,1)			
Woche 1 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	5,3 (0,1) 5,0 (0,1)	-0,40 (0,13) -0,74 (0,13)	-0,34 (0,17)	[-0,68; -0,00]	0,049
Woche 2 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	4,7 (0,1) 4,5 (0,1)	-0,95 (0,14) -1,20 (0,14)	-0,25 (0,20)	[-0,64; 0,13]	0,196
Woche 3 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	4,4 (0,2) 4,1 (0,2)	-1,35 (0,16) -1,61 (0,16)	-0,26 (0,22)	[-0,70; 0,18]	0,247
Woche 4 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	4,3 (0,2) 3,8 (0,2)	-1,42 (0,17) -1,88 (0,17)	-0,47 (0,24)	[-0,93; -0,00]	0,049
Woche 6 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	4,0 (0,2) 3,5 (0,2)	-1,74 (0,18) -2,22 (0,19)	-0,48 (0,26)	[-0,99; 0,03]	0,067
Woche 8 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	4,1 (0,2) 3,1 (0,2)	-1,64 (0,19) -2,57 (0,20)	-0,94 (0,28)	[-1,48; -0,40]	0,001
			Test für fixe Effekte (über 8 Wochen) Interaktion Behandlung–Zeit: p = 0,047		
BPI-SF: Brief Pain Inventory Short Form; Dul: Duloxetine; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures; N: Anzahl Patienten in Auswertung; OC: Observed cases; Plac: Placebo; SE: Standardfehler					

Tabelle 117: Studie HMDH – BPI-SF “average pain”, MMRM (PP)

Brecht 2007	BPI-SF average pain (MMRM)		Gruppenunterschied		
	LSMean (SE)	Änderung von Baseline LSMean (SE)	LSMean (SE)	[95 %-KI]	p-Wert
Baseline Mittelwerte Gesamtpopulation (unadjustiert)	Mittelwert (SE) 5,8 (0,1)	Mittelwert (SE) 5,8 (0,1)			
Woche 1 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	5,4 (0,1) 5,0 (0,1)	-0,40 (0,13) -0,77 (0,13)	-0,38 (0,18)	[-0,73; -0,03]	0,035
Woche 2 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	4,7 (0,1) 4,5 (0,1)	-1,01 (0,15) -1,27 (0,15)	-0,26 (0,20)	[-0,67; 0,14]	0,199
Woche 3 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	4,3 (0,2) 4,1 (0,2)	-1,41 (0,17) -1,67 (0,17)	-0,26 (0,23)	[-0,72; 0,20]	0,264
Woche 4 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	4,3 (0,2) 3,8 (0,2)	-1,48 (0,18) -1,94 (0,18)	-0,46 (0,25)	[-0,94; 0,03]	0,064
Woche 6 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	4,0 (0,2) 3,4 (0,2)	-1,79 (0,19) -2,31 (0,20)	-0,52 (0,27)	[-1,06; 0,03]	0,062
Woche 8 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	4,1 (0,2) 3,1 (0,2)	-1,67 (0,20) -2,64 (0,21)	-0,97 (0,29)	[-1,54; -0,40]	0,001
			Test für fixe Effekte (über 8 Wochen) Interaktion Behandlung–Zeit: p = 0,059		
BPI-SF: Brief Pain Inventory Short Form; Dul: Duloxetine; KI: Konfidenzintervall; MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures; N: Anzahl Patienten in Auswertung; Plac: Placebo; PP: Per-Protokoll; SE: Standardfehler					

Tabelle 118: Studie HMDH – BPI-SF “worst pain”, MMRM (ITT, OC)

Brecht 2007	BPI-SF average pain (MMRM)		Gruppenunterschied		
	LSMean (SE)	Änderung von Baseline LSMean (SE)	LSMean (SE)	[95 %-KI]	p-Wert
Baseline Mittelwerte Gesamtpopulation (unadjustiert)	Mittelwert (SE) 7,0 (0,1)	Mittelwert (SE) 7,0 (0,1)			
Woche 1 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	6,5 (0,1) 5,9 (0,1)	-0,50 (0,14) -1,03 (0,15)	-0,53 (0,20)	[-0,92; -0,14]	0,007
Woche 2 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	5,8 (0,2) 5,6 (0,2)	-1,16 (0,16) -1,37 (0,17)	-0,21 (0,23)	[-0,66; 0,24]	0,357
Woche 3 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	5,4 (0,2) 5,0 (0,2)	-1,56 (0,18) -1,95 (0,19)	-0,39 (0,25)	[-0,89; 0,11]	0,127
Woche 4 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	5,3 (0,2) 4,7 (0,2)	-1,63 (0,19) -2,28 (0,20)	-0,65 (0,27)	[-1,18; -0,13]	0,015
Woche 6 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	4,8 (0,2) 4,3 (0,2)	-2,12 (0,21) -2,64 (0,21)	-0,52 (0,29)	[-1,09; 0,06]	0,078
Woche 8 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	4,9 (0,2) 3,7 (0,2)	-2,06 (0,21) -3,23 (0,22)	-1,18 (0,30)	[-1,77; -0,58]	< 0,001
			Test für fixe Effekte (über 8 Wochen) Interaktion Behandlung-Zeit: p = 0,005		
BPI-SF: Brief Pain Inventory Short Form; Dul: Duloxetine; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures; N: Anzahl Patienten in Auswertung; OC: Observed cases; Plac:Placebo; SE: Standardfehler					

Tabelle 119: Studie HMDH – BPI-SF “least pain”, MMRM (ITT, OC)

Brecht 2007	BPI-SF average pain (MMRM)		Gruppenunterschied		
	LSMean (SE)	Änderung von Baseline LSMean (SE)	LSMean (SE)	[95 %-KI]	p-Wert
Baseline Mittelwerte Gesamtpopulation (unadjustiert)	Mittelwert (SE) 3,8 (0,1)	Mittelwert (SE) 3,8 (0,1)			
Woche 1 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	3,4 (0,1) 3,3 (0,1)	-0,40 (0,13) -0,54 (0,13)	-0,14 (0,18)	[-0,50; 0,22]	0,440
Woche 2 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	3,2 (0,2) 2,9 (0,2)	-0,67 (0,15) -0,91 (0,16)	-0,24 (0,21)	[-0,65; 0,18]	0,260
Woche 3 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	2,9 (0,2) 2,8 (0,2)	-0,96 (0,15) -1,05 (0,16)	-0,09 (0,21)	[-0,51; 0,33]	0,680
Woche 4 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	2,9 (0,2) 2,5 (0,2)	-0,96 (0,17) -1,29 (0,17)	-0,33 (0,24)	[-0,79; 0,14]	0,167
Woche 6 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	2,7 (0,2) 2,2 (0,2)	-1,16 (0,17) -1,64 (0,18)	-0,48 (0,24)	[-0,95; -0,01]	0,045
Woche 8 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	2,9 (0,2) 1,9 (0,2)	-0,96 (0,19) -1,96 (0,19)	-1,00 (0,26)	[-1,51; -0,48]	< 0,001
			Test für fixe Effekte (über 8 Wochen) Interaktion Behandlung–Zeit: p = 0,005		
BPI-SF: Brief Pain Inventory Short Form; Dul: Duloxetine; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures; N: Anzahl Patienten in Auswertung; OC: Observed cases; Plac: Placebo; SE: Standardfehler					

Tabelle 120: Studie HMDH – BPI-SF “pain right now”, MMRM (ITT, OC)

Brecht 2007	BPI-SF average pain (MMRM)		Gruppenunterschied		
	LSMean (SE)	Änderung von Baseline LSMean (SE)	LSMean (SE)	[95 %-KI]	p-Wert
Baseline Mittelwerte Gesamtpopulation (unadjustiert)	Mittelwert (SE) 5,5 (0,1)	Mittelwert (SE) 5,5 (0,1)			
Woche 1 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	4,8 (0,1) 4,5 (0,2)	-0,64 (0,15) -0,95 (0,15)	-0,31 (0,21)	[-0,72; 0,09]	0,129
Woche 2 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	4,5 (0,2) 4,1 (0,2)	-0,99 (0,16) -1,31 (0,17)	-0,33 (0,23)	[-0,77; 0,12]	0,153
Woche 3 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	4,0 (0,2) 3,8 (0,2)	-1,49 (0,18) -1,67 (0,18)	-0,19 (0,25)	[-0,67; 0,30]	0,451
Woche 4 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	4,0 (0,2) 3,5 (0,2)	-1,49 (0,19) -1,93 (0,19)	-0,44 (0,26)	[-0,96; 0,08]	0,097
Woche 6 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	3,7 (0,2) 3,2 (0,2)	-1,79 (0,19) -2,27 (0,20)	-0,48 (0,27)	[-1,02; 0,05]	0,077
Woche 8 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	3,8 (0,2) 2,7 (0,2)	-1,68 (0,20) -2,71 (0,21)	-1,03 (0,29)	[-1,59; -0,47]	< 0,001
			Test für fixe Effekte (über 8 Wochen) Interaktion Behandlung–Zeit: p = 0,026		
BPI-SF: Brief Pain Inventory Short Form; Dul: Duloxetine; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures; N: Anzahl Patienten in Auswertung; OC: Observed cases; Plac: Placebo; SE: Standardfehler					



Tabelle 121: Studie HMDH – BPI-SF “average pain” – verschiedene Analysen (ITT, LOCF)

Brecht 2007	BPI-SF “average pain” (verschiedene Analysen)		Gruppenunterschied		
	LSMean (SE)	Änderung von Baseline LSMean (SE)	LSMean (SE)	[95 %-KI]	p-Wert
Baseline Mittelwerte Gesamtpopulation (unadjustiert)	Mittelwert (SE) 5,7 (0,1)	Mittelwert (SE) 5,7 (0,1)			
ANCOVA Woche 8 Plac N = 159 Dul 60 N = 156	4,1 (0,2) 3,4 (0,2)	-1,63 (0,19) -2,34 (0,19)	-0,71 (0,26)	[-1,22; -0,20]	0,007
AUC über 8 Wochen Plac N = 152 Dul 60 N = 149		-70,12 (7,49) -87,73 (7,58)	-17,61 (10,16)	[-37,60; 2,37]	0,084
Ansprecher <sup>a</sup> Woche 4 Plac N = 161 Dul 60 N = 156 Woche 8 Plac N = 161 Dul 60 N = 156	Ansprechen: ja n (%) 65 (41) 78 (50)	Ansprechen: nein n (%) 94 (59) 78 (50)	Odds ratio  1,41  1,85	  [0,89; 2,25)  [1,16; 2,97]	  0,120  0,005
Zeit bis zum bleibenden Ansprechen  Plac N = 159 Dul 60 N = 156	Patienten mit bleibendem Ansprechen in Woche 8 (%) 43,6 63,6		p-Wert des log-rank Tests: p = 0,001		
<p>a: Eine Reduktion des ”Average pain”-Scores <math>\geq</math> 30 % von Baseline; CHM-Test stratifiziert nach Land (die Rohwerte weichen ab)</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory Short Form; Dul: Duloxetine; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures; N: Anzahl Patienten in Auswertung; Plac: Placebo; SE: Standardfehler</p>					

Tabelle 122: Studie HMDH – BPI-SF "interference average" (ITT, LOCF)

Brecht 2007	BPI-SF interference average (ANCOVA)		Gruppenunterschied		
	LSMean (SE)	Änderung von Baseline LSMean (SE)	LSMean (SE)	[95 %-KI]	p-Wert
Baseline Mittelwerte Gesamtpopulation (unadjustiert)	Mittelwert (SE) 5,5 (0,1)	Mittelwert (SE) 5,5 (0,1)			
ANCOVA Woche 8 Plac N = 158 Dul 60 N = 156	3,9 (0,2) 2,7 (0,2)	-1,61 (0,19) -2,76 (0,19)	-1,15 (0,25)	[-1,65; -0,65]	< 0,001

BPI-SF: Brief Pain Inventory Short Form; Dul: Duloxetine; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures; N: Anzahl Patienten in Auswertung; Plac: Placebo; SE: Standardfehler

### Studie HMCB

Tabelle 123: Ergebnisse aus der Synopse des „Abbreviated Clinical Study Report“ (ein vollständiger Studienbericht stand nicht zur Verfügung)

Brannan 2005 HMCB	Text der Synopse (Originalversion in Englisch) Tabellen mit der Auswertung wurden nicht zur Verfügung gestellt.
	<p>Summary and Conclusions:</p> <p>In this Phase 3b, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, the duloxetine treatment group demonstrated numerically superior differences compared with placebo treatment on several efficacy measures, and demonstrated statistically significant improvement on some secondary efficacy measures. However, duloxetine did not demonstrate statistically significant superiority in the primary repeated measures analysis of the change on the BPI average pain score at endpoint (visit 7, week 7).</p> <p>Duloxetine-treated patients showed numerical improvement on the primary efficacy measure (BPI average pain score) compared with placebo-treated patients at endpoint. At earlier time-points, duloxetine-treated patients showed statistically significant improvement on the BPI average pain score compared to placebo-treated patients with <math>p &lt; .05</math> at weeks 1, 2, and 5. However, at week 7, the duloxetine treatment group only marginally separated from the placebo treatment group (<math>p = .066</math>) on the BPI average pain score.</p> <p>On other BPI pain severity measures (worst pain, least pain, and pain right now) the duloxetine treatment group showed numerical improvement, but not statistically significant improvement over the placebo treatment group at endpoint. Again, statistically significant separation from placebo was seen at earlier time-points for worst pain and pain right now, but was not maintained to endpoint. In BPI pain interference measures, the duloxetine treatment group showed statistically significant improvement at endpoint versus placebo for pain interference with walking and pain interference with relationships with other people. In other BPI pain interference measures (activity, mood, sleep, work, and life), numerical improvement was seen for the duloxetine treatment group versus the placebo treatment group. Visual analog scales for pain (VAS) were also used to assess pain severity and interference. The results were similar to the BPI results. The duloxetine treatment group showed numerical, but not statistically significant, improvement versus the placebo treatment group. Statistically significant separation was seen at earlier time-points on VAS scores for overall pain and back pain, however, the separation was not maintained to endpoint.</p>

**Studie HMBH-b**

Tabelle 124: Studie HMBH-b – VAS, MMRM (ITT)

Detke 2002a HMBH-b	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p-Wert	Vergleich
<b>Overall pain</b>						
Woche 1						
Plac	134	26,49	1,38 (1,79)			
Dul 60 mg	121	23,08	-2,02 (1,89)	k. A.	0,157	(Plac vs. Dul 60)
Woche 2						
Plac	127	26,01	0,91 (1,90)			
Dul 60 mg	108	18,15	-6,95 (2,04)	k. A.	0,003	(Plac vs. Dul 60)
Woche 3						
Plac	119	23,52	-1,59 (1,78)			
Dul 60 mg	106	15,30	-9,81 (1,90)	k. A.	< 0,001	(Plac vs. Dul 60)
Woche 5						
Plac	108	22,19	-2,92 (1,92)			
Dul 60 mg	95	15,41	-9,70 (2,05)	k. A.	0,011	(Plac vs. Dul 60)
Woche 7						
Plac	94	19,35	-5,76 (2,01)			
Dul 60 mg	87	16,20	-8,91 (2,12)	k. A.	0,254	(Plac vs. Dul 60)
Woche 9						
Plac	88	19,46	-5,65 (2,12)			
Dul 60 mg	80	15,06	-10,05 (2,24)	[-1,37; 10,17]	0,135	(Plac vs. Dul 60)
<b>Headache</b>						
Woche 1						
Plac	134	22,09	0,51 (2,08)			
Dul 60 mg	121	19,86	-1,71 (2,20)	k. A.	0,435	(Plac vs. Dul 60)
Woche 2						
Plac	127	20,42	-1,16 (2,22)			
Dul 60 mg	108	16,05	-5,52 (2,40)	k. A.	0,162	(Plac vs. Dul 60)
Woche 3						
Plac	119	17,09	-4,49 (2,00)			
Dul 60 mg	106	13,03	-8,54 (2,13)	k. A.	0,141	(Plac vs. Dul 60)
Woche 5						
Plac	108	16,36	-5,22 (2,11)			
Dul 60 mg	95	13,42	-8,15 (2,26)	k. A.	0,317	(Plac vs. Dul 60)
Woche 7						
Plac	94	10,90	-10,67 (1,85)			
Dul 60 mg	87	11,87	-9,71 (1,95)	k. A.	0,699	(Plac vs. Dul 60)
Woche 9						
Plac	88	13,79	-7,79 (2,14)			
Dul 60 mg	80	13,10	-8,47 (2,26)	[-5,12; 6,49]	0,816	(Plac vs. Dul 60)

(Fortsetzung)

Tabelle 124 (Fortsetzung): Studie HMBH-b – VAS, MMRM (ITT)

Detke 2002a HMBH-b	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p-Wert	Vergleich
<b>Back pain</b>						
Woche 1						
Plac	134	21,61	-1,27 (1,63)	k. A.	0,007	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	121	15,70	-7,18 (1,72)			
Woche 2						
Plac	127	20,56	-2,32 (1,67)	k. A.	0,017	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	108	15,09	-7,79 (1,80)			
Woche 3						
Plac	119	18,75	-4,13 (1,48)	k. A.	0,004	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	106	13,04	-9,84 (1,58)			
Woche 5						
Plac	108	16,72	-6,16 (1,64)	k. A.	0,092	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	95	12,96	-9,92 (1,75)			
Woche 7						
Plac	94	18,64	-4,24 (1,91)	k. A.	0,204	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	87	15,29	-7,59 (2,01)			
Woche 9						
Plac	88	17,10	-5,78 (1,96)	[-2,57; 8,12]	0,307	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	80	14,32	-8,56 (2,07)			
<b>Shoulder pain</b>						
Woche 1						
Plac	133	17,69	1,32 (1,60)	k. A.	0,045	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	120	13,43	-2,93 (1,68)			
Woche 2						
Plac	124	18,21	1,85 (1,64)	k. A.	0,011	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	107	12,56	-3,81 (1,76)			
Woche 3						
Plac	116	15,18	-1,19 (1,69)	k. A.	0,234	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	104	12,47	-3,89 (1,78)			
Woche 5						
Plac	107	11,66	-4,71 (1,55)	k. A.	0,901	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	96	11,40	-4,96 (1,64)			
Woche 7						
Plac	93	13,15	-3,22 (1,74)	k. A.	0,637	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	87	12,04	-4,32 (1,83)			
Woche 9						
Plac	87	14,12	-2,25 (1,70)	[-0,75; 8,28]	0,102	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	78	10,35	-6,01 (1,80)			

(Fortsetzung)

Tabelle 124 (Fortsetzung): Studie HMBH-b – VAS, MMRM (ITT)

Detke 2002a HMBH-b	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p-Wert	Vergleich
<b>Interference with daily activities</b>						
Woche 1						
Plac	133	19,51	0,70 (2,02)			
Dul 60 mg	120	17,63	-1,18 (2,12)	k. A.	0,493	(Plac vs. Dul 60)
Woche 2						
Plac	124	17,19	-1,62 (1,90)			
Dul 60 mg	107	15,08	-3,73 (2,03)	k. A.	0,414	(Plac vs. Dul 60)
Woche 3						
Plac	116	16,57	-2,24 (1,85)			
Dul 60 mg	104	14,80	-4,01 (1,96)	k. A.	0,478	(Plac vs. Dul 60)
Woche 5						
Plac	107	15,41	-3,40 (1,83)			
Dul 60 mg	96	14,16	-4,65 (1,94)	k. A.	0,611	(Plac vs. Dul 60)
Woche 7						
Plac	93	13,60	-5,21 (2,09)			
Dul 60 mg	87	13,85	-4,96 (2,18)	k. A.	0,931	(Plac vs. Dul 60)
Woche 9						
Plac	87	14,50	-4,31 (2,20)			
Dul 60 mg	78	13,71	-5,10 (2,32)	[-5,17; 6,75]	0,794	(Plac vs. Dul 60)
<b>Pain while awake</b>						
Woche 1						
Plac	133	32,97	1,52 (2,28)			
Dul 60 mg	120	26,43	-5,02 (2,40)	k. A.	0,032	(Plac vs. Dul 60)
Woche 2						
Plac	124	29,91	-1,54 (2,25)			
Dul 60 mg	107	22,85	-8,60 (2,40)	k. A.	0,020	(Plac vs. Dul 60)
Woche 3						
Plac	116	27,23	-4,22 (2,26)			
Dul 60 mg	104	22,08	-9,37 (2,39)	k. A.	0,090	(Plac vs. Dul 60)
Woche 5						
Plac	107	24,67	-6,78 (2,32)			
Dul 60 mg	96	20,55	-10,90 (2,46)	k. A.	0,188	(Plac vs. Dul 60)
Woche 7						
Plac	93	23,67	-7,78 (2,58)			
Dul 60 mg	87	20,33	-11,12 (2,70)	k. A.	0,341	(Plac vs. Dul 60)
Woche 9						
Plac	87	23,54	-7,91 (2,70)			
Dul 60 mg	77	22,93	-8,52 (2,86)	[-6,7; 7,92]	0,870	(Plac vs. Dul 60)
Dul: Duloxetine; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures; N: Anzahl Patienten in Auswertung; Plac: Placebo; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analog Skala; vs.: versus						

Tabelle 125: Studie HMBH-b – VAS, ANCOVA (ITT)

Detke 2002a HMBH-b	Werte zum Studienanfang			Werte zum Studienende			mittlere Änderung in Vergleich zu Studienanfang (Rohwerte)			mittlere Ände- rung in Vergleich zu Studienanfang (adjustiert)	Gruppenunterschied (ANCOVA) Dul 60 – Placebo		
	N	Mittelwert (SD)	Me- dian Max	Mittelwert (SD)	Me- dian Max	Mittelwert (SD)	Me- dian Max	Mittelwert (SD)	Me- dian Max	LSMean (SE)	LS Mean	[95 %-KI]	p- Wert
Overall pain													
Plac	134	25,60 (22,89)	19,0 0; 91	19,24 (22,32)	10,0 0; 99	-6,36 (23,29)	-2,0 -70; 42	-5,22 (k. A.)					
Dul 60	121	24,69 (23,51)	16,0 0; 97	13,65 (21,02)	5,0 0; 89	-11,03 (24,29)	-7,0 -91; 56	-10,39 (k. A.)	-5,17	[-10,02; -0,32]	0,037		
Headache													
Plac	134	23,76 (25,53)	16,0 0; 98	15,84 (23,01)	4,0 0; 99	-7,93 (28,36)	-3,5 -96; 95	-6,78 (k. A.)					
Dul 60	121	19,27 (22,16)	10,0 0; 90	13,61 (20,45)	5,0 0; 97	-5,66 (25,15)	-1,0 -85; 77	-7,74 (k. A.)	-0,96	[-6,16; 4,23]	0,716		
Back pain													
Plac	134	24,16 (26,31)	14,5 0; 96	16,46 (22,78)	6,0 0; 92	-7,69 (20,88)	-2,0 -75; 43	-6,16 (k. A.)					
Dul 60	121	21,41 (24,37)	13,0 0; 98	12,28 (20,67)	3,0 0; 99	-9,13 (24,50)	-2,0 -94; 73	-8,98 (k. A.)	-2,82	[-7,36; 1,72]	0,222		
Shoulder pain													
Plac	133	16,60 (22,83)	4,0 0; 87	13,41 (20,61)	2,0 0; 92	-3,20 (20,67)	0,0 -67; 71	-0,89 (k. A.)					
Dul 60	121	16,19 (22,88)	3,0 0; 81	9,67 (18,69)	2,0 0; 87	-6,52 (18,88)	0,0 -67; 54	-4,21 (k. A.)	-3,32	[-7,30; 0,67]	0,102		
Interference with daily activities													
Plac	133	21,86 (25,20)	11,0 0; 100	14,42 (21,09)	5,0 0; 94	-7,44 (26,42)	-1,0 -100; 87	-5,43 (k. A.)					
Dul 60	121	17,43 (22,91)	6,0 0; 100	13,37 (23,48)	3,0 0; 100	-4,06 (28,89)	-1,0 -96; 100	-5,18 (k. A.)	0,25	[-5,08; 5,58]	0,927		
Pain while awake													
Plac	133	34,44 (31,49)	24,0 0; 100	23,86 (29,19)	10,0 0; 100	-10,59 (33,89)	-2,0 -91; 100	-8,13 (k. A.)					
Dul 60	121	29,30 (29,18)	19,0 0; 100	19,76 (26,58)	7,0 0; 99	-9,54 (27,74)	-7,0 -93; 83	-10,11 (k. A.)	-1,99	[-8,28; 4,31]	0,535		

Dul: Duloxetine; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten in Auswertung; Plac: Placebo; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analog Skala

**Studie HMBH-a**

Tabelle 126: Studie HMBH-a – VAS, MMRM (ITT)

Detke 2002b HMBH-a	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p-Wert	Vergleich
<b>Overall pain</b>						
Woche 1						
Plac	113	28,81	1,04 (2,04)			
Dul 60 mg	120	25,07	-2,69 (1,97)	k. A.	0,181	(Plac vs. Dul 60)
Woche 2						
Plac	108	27,34	-0,42 (1,93)			
Dul 60 mg	113	19,56	-8,20 (1,87)	k. A.	0,003	(Plac vs. Dul 60)
Woche 3						
Plac	101	25,20	-2,56 (2,01)			
Dul 60 mg	105	17,31	-10,46 (1,95)	k. A.	0,005	(Plac vs. Dul 60)
Woche 5						
Plac	99	25,91	-1,85 (2,24)			
Dul 60 mg	99	19,08	-8,68 (2,20)	k. A.	0,028	(Plac vs. Dul 60)
Woche 7						
Plac	92	25,50	-2,26 (2,38)			
Dul 60 mg	91	17,51	-10,25 (2,34)	k. A.	0,016	(Plac vs. Dul 60)
Woche 9						
Plac	88	24,96	-2,80 (2,20)			
Dul 60 mg	83	19,08	-8,68 (2,18)	[-0,14; 11,89]	0,055	(Plac vs. Dul 60)
<b>Headache</b>						
Woche 1						
Plac	114	19,36	-2,68 (2,25)			
Dul 60 mg	120	20,68	-1,36 (2,18)	k. A.	0,670	(Plac vs. Dul 60)
Woche 2						
Plac	109	19,24	-2,79 (1,98)			
Dul 60 mg	113	15,32	-6,71 (1,92)	k. A.	0,149	(Plac vs. Dul 60)
Woche 3						
Plac	102	18,85	-3,18 (2,16)			
Dul 60 mg	105	14,62	-7,41 (2,10)	k. A.	0,155	(Plac vs. Dul 60)
Woche 5						
Plac	100	17,40	-4,64 (2,08)			
Dul 60 mg	99	15,03	-7,01 (2,05)	k. A.	0,410	(Plac vs. Dul 60)
Woche 7						
Plac	93	17,32	-4,72 (2,17)			
Dul 60 mg	91	12,89	-9,15 (2,14)	k. A.	0,142	(Plac vs. Dul 60)
Woche 9						
Plac	89	19,24	-2,80 (2,39)			
Dul 60 mg	83	13,02	-9,01 (2,40)	[-0,38; 21,81]	0,065	(Plac vs. Dul 60)

(Fortsetzung)

Tabelle 126 (Fortsetzung): Studie HMBH-a – VAS, MMRM (ITT)

Detke 2002b HMBH-a	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p-Wert	Vergleich
<b>Back pain</b>						
Woche 1						
Plac	114	21,09	-3,25 (1,49)			
Dul 60 mg	120	16,05	-8,29 (1,44)	k. A.	0,013	(Plac vs. Dul 60)
Woche 2						
Plac	109	23,44	-0,89 (1,88)			
Dul 60 mg	113	13,73	-10,61 (1,83)	k. A.	p < 0,001	(Plac vs. Dul 60)
Woche 3						
Plac	102	22,76	-1,58 (1,95)			
Dul 60 mg	105	12,69	-11,65 (1,91)	k. A.	p < 0,001	(Plac vs. Dul 60)
Woche 5						
Plac	100	21,41	-2,93 (1,85)			
Dul 60 mg	99	12,01	-12,33 (1,82)	k. A.	p < 0,001	(Plac vs. Dul 60)
Woche 7						
Plac	93	20,85	-3,49 (1,84)			
Dul 60 mg	91	12,70	-11,64 (1,81)	k. A.	0,002	(Plac vs. Dul 60)
Woche 9						
Plac	89	21,98	-2,36 (1,96)			
Dul 60 mg	83	11,98	-12,36 (1,95)	[4,62; 15,39]	p < 0,001	(Plac vs. Dul 60)
<b>Shoulder pain</b>						
Woche 1						
Plac	113	15,76	-1,73 (1,48)			
Dul 60 mg	120	11,83	-5,66 (1,43)	k. A.	0,052	(Plac vs. Dul 60)
Woche 2						
Plac	109	17,53	0,04 (1,70)			
Dul 60 mg	113	10,90	-6,59 (1,65)	k. A.	0,005	(Plac vs. Dul 60)
Woche 3						
Plac	102	17,02	-0,47 (1,71)			
Dul 60 mg	105	10,88	-6,61 (1,67)	k. A.	0,010	(Plac vs. Dul 60)
Woche 5						
Plac	100	14,87	-2,61 (1,81)			
Dul 60 mg	99	11,23	-6,26 (1,78)	k. A.	0,146	(Plac vs. Dul 60)
Woche 7						
Plac	93	16,53	-0,96 (1,78)			
Dul 60 mg	91	9,68	-7,81 (1,75)	k. A.	0,006	(Plac vs. Dul 60)
Woche 9						
Plac	89	15,85	-1,64 (2,00)			
Dul 60 mg	83	10,99	-6,50 (1,99)	[-0,64; 10,36]	0,083	(Plac vs. Dul 60)

(Fortsetzung)



Tabelle 126 (Fortsetzung): Studie HMBH-a – VAS, MMRM (ITT)

Detke 2002b HMBH-a	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p-Wert	Vergleich
<b>Interference with daily activities</b>						
Woche 1						
Plac	113	19,29	0,18 (1,98)			
Dul 60 mg	120	17,28	-1,83 (1,90)	k. A.	0,458	(Plac vs. Dul 60)
Woche 2						
Plac	109	22,00	2,89 (2,06)			
Dul 60 mg	113	15,57	-3,53 (2,00)	k. A.	0,024	(Plac vs. Dul 60)
Woche 3						
Plac	102	21,80	2,69 (1,78)			
Dul 60 mg	105	13,16	-5,95 (1,73)	k. A.	p < 0,001	(Plac vs. Dul 60)
Woche 5						
Plac	100	19,75	0,65 (1,84)			
Dul 60 mg	99	13,43	-5,68 (1,81)	k. A.	0,014	(Plac vs. Dul 60)
Woche 7						
Plac	93	18,26	-0,85 (1,83)			
Dul 60 mg	91	12,40	-6,71 (1,81)	k. A.	0,022	(Plac vs. Dul 60)
Woche 9						
Plac	89	17,59	-1,52 (1,95)			
Dul 60 mg	83	14,22	-4,89 (1,97)	[-2,02; 8,76]	0,220	(Plac vs. Dul 60)
<b>Pain while awake</b>						
Woche 1						
Plac	113	28,29	-7,41 (2,30)			
Dul 60 mg	120	28,83	-6,88 (2,22)	k. A.	0,865	(Plac vs. Dul 60)
Woche 2						
Plac	109	33,75	-1,96 (2,30)			
Dul 60 mg	113	24,48	-11,23 (2,24)	k. A.	0,004	(Plac vs. Dul 60)
Woche 3						
Plac	102	30,54	-5,17 (2,40)			
Dul 60 mg	105	23,34	-12,37 (2,34)	k. A.	0,030	(Plac vs. Dul 60)
Woche 5						
Plac	100	27,21	-8,50 (2,62)			
Dul 60 mg	99	22,77	-12,93 (2,59)	k. A.	0,224	(Plac vs. Dul 60)
Woche 7						
Plac	93	22,72	-7,98 (2,48)			
Dul 60 mg	91	21,60	-14,11 (2,45)	k. A.	0,076	(Plac vs. Dul 60)
Woche 9						
Plac	89	27,85	-7,86 (2,39)			
Dul 60 mg	83	21,80	-13,91 (2,38)	[-0,49; 12,58]	0,069	(Plac vs. Dul 60)
Dul: Duloxetine; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures; N: Anzahl Patienten in Auswertung; Plac: Placebo; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analog Skala; vs.: versus						

Tabelle 127: Studie HMBH-a – VAS, ANCOVA (ITT)

Detke 2002b HMBH-a	N	Werte zum Studienanfang			Werte zum Studienende			mittlere Änderung in Vergleich zu Studienanfang (Rohwerte)			mittlere Änderung in Vergleich zu Studienanfang (adjustiert)	Gruppenunterschied (ANCOVA) Dul 60 – Placebo		
		Mittelwert (SD)	Median	Min; Max	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max	LSMean (SE)	LS Mean	[95 %-KI]	p-Wert
Overall pain														
Plac	114	22,76 (22,88)	19,5	0; 85	26,43 (27,95)	15,0	0; 100	-1,33 (24,26)	-2,0	-75; 71	-1,40 (k. A.)			
Dul 60	121	29,24 (25,25)	24,0	0; 96	20,71 (26,25)	8,0	0; 100	-8,53 (23,40)	-7,0	-68; 54	-8,31 (k. A.)	-6,92	[-12,7; -1,13]	0,019
Headache														
Plac	115	21,94 (23,48)	13,0	0; 87	19,27 (26,48)	4,0	0; 98	-2,67 (30,20)	-1,0	-86; 91	-3,56 (k. A.)			
Dul 60	121	22,69 (26,29)	12,0	0; 99	14,89 (23,30)	4,0	0; 100	-7,80 (30,97)	-2,0	-97; 86	-8,13 (k. A.)	-4,57	[-10,77; 1,64]	0,148
Back pain														
Plac	115	25,09 (25,46)	19,0	0; 96	21,53 (26,60)	9,0	0; 94	-3,56 (22,51)	-1,0	-67; 68	-2,78 (k. A.)			
Dul 60	121	24,95 (27,48)	16,0	0; 99	12,96 (22,26)	2,0	0; 100	-11,99 (23,07)	-5,0	-78; 89	-11,43 (k. A.)	-8,65	[-13,66; -3,65]	0,001
Shoulder pain														
Plac	115	17,11 (25,92)	2,0	0; 90	15,41 (24,55)	5,0	0; 93	-1,70 (22,85)	0,0	-80; 84	-2,30 (k. A.)			
Dul 60	121	19,84 (26,49)	6,0	0; 97	12,38 (21,94)	2,0	0; 96	-7,46 (22,75)	0,0	-68; 74	-6,81 (k. A.)	-4,51	[-9,31; 0,28]	0,065
Interference with daily activities														
Plac	115	22,72 (27,19)	10,0	0; 100	19,90 (25,60)	8,0	0; 100	-2,83 (24,60)	0,0	-99; 67	-2,52 (k. A.)			
Dul 60	121	18,40 (24,85)	6,0	0; 98	14,29 (22,64)	3,0	0; 100	-4,12 (23,62)	0,0	-73; 91	-6,11 (k. A.)	-3,59	[-8,66; 1,47]	0,163
Pain while awake														
Plac	115	37,67 (32,20)	28,0	0; 100	29,48 (30,33)	15,0	0; 100	-8,19 (25,80)	-3,0	-81; 68	-8,51 (k. A.)			
Dul 60	121	37,36 (32,45)	30,0	0; 100	24,03 (30,31)	10,0	0; 100	-13,32 (29,50)	-7,0	-96; 54	-13,95 (k. A.)	-5,44	[-11,65; 0,76]	0,085

Dul: Duloxetine; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten in Auswertung; Plac: Placebo; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analog Skala

**Studie HMCV**

Tabelle 128: Studie HMCV-a – VAS, MMRM (ITT)

Lee 2007 HMCVa	VAS-Score über 8 Wochen Behandlung		Gruppenunterschied Dul-Par		
	LSMean (SE)	[95 %-KI]	LSMean	[95 %-KI]	p-Wert
Overall pain					
Dul 60 N = 238	23,31 (1,34)	[20,67; 25,96]	-2,37	[-5,68; 0,94]	0,160
Par 20 N = 240	25,68 (1,28)	[23,16; 28,21]			
Headache					
Dul 60 N = 238	21,29 (1,30)	[18,73; 23,84]	-0,01	[-3,20; 3,18]	0,995
Par 20 N = 240	21,30 (1,24)	[18,86; 23,73]			
Back Pain					
Dul 60 N = 238	17,14 (1,27)	[14,64; 19,64]	-3,19	[-6,36; -0,03]	0,048
Par 20 N = 240	20,33 (1,22)	[17,94; 22,72]			
Shoulder pain					
Dul 60 N = 238	18,72 (1,23)	[16,32; 21,13]	-1,50	[-4,53; 1,53]	0,332
Par 20 N = 240	20,22 (1,17)	[17,92; 22,52]			
Pain interference					
Dul 60 N = 238	24,84 (1,40)	[22,08; 27,59]	0,23	[-3,22; 3,67]	0,896
Par 20 N = 240	24,61 (1,34)	[21,97; 27,24]			
Awake due to pain					
Dul 60 N = 238	25,64 (1,43)	[22,83; 28,45]	-0,37	[-3,89; 3,15]	0,837
Par 20 N = 240	26,01 (1,37)	[23,32; 28,69]			

Dul: Duloxetine; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures; N: Anzahl Patienten in Auswertung; Par: Paroxetin; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analog Skala; vs.: versus

Tabelle 129: Studie HMCV-a – VAS, MMRM (PP)

Lee 2007 HMCVa	VAS-Score über 8 Wochen Behandlung		Gruppenunterschied Dul-Par		
	LSMean (SE)	[95 %-KI]	LSMean	[95 %-KI]	p-Wert
Overall pain					
Dul 60 N = 189	22,16 (1,39)	[19,42; 24,90]	-2,70	[-6,12; 0,71]	0,120
Par 20 N = 198	24,86 (1,35)	[22,21; 27,52]			
Headache					
Dul 60 N = 189	20,31 (1,31)	[17,73; 22,89]	-0,81	[-4,01; 2,40]	0,621
Par 20 N = 198	21,12 (1,28)	[18,61; 23,63]			
Back Pain					
Dul 60 N = 189	15,93 (1,34)	[13,31; 18,56]	-3,49	[-6,78; -0,20]	0,038
Par 20 N = 198	19,42 (1,30)	[16,87; 21,97]			
Shoulder pain					
Dul 60 N = 189	17,84 (1,23)	[15,41; 20,26]	-1,44	[-4,49; 1,60]	0,352
Par 20 N = 198	19,28 (1,20)	[16,92; 21,64]			
Pain interference					
Dul 60 N = 189	23,30 (1,40)	[20,55; 26,05]	-0,90	[-4,33; 2,53]	0,607
Par 20 N = 198	24,20 (1,36)	[21,53; 26,87]			
Awake due to pain					
Dul 60 N = 189	23,74 (1,45)	[20,88; 26,60]	-1,42	[-4,98; 2,15]	0,435
Par 20 N = 198	25,16 (1,41)	[22,38; 27,93]			
Dul: Duloxetin; KI: Konfidenzintervall; MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures; N: Anzahl Patienten in Auswertung; Par: Paroxetin; PP: Per-Protokoll; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analog Skala; vs.: versus					

Tabelle 130: Studie HMCV-a – VAS, ANCOVA (ITT)

Lee 2007 HMCVa	Rohwerte									ANCOVA				
	Wert beim Studienanfang			Wert zum Studienende LOCF			mittlere Änderung im Vergleich zu Studienanfang			N	mittlere Änderung im Vergleich zu Studien- anfang	Gruppenunterschied Dul-Par		
	Mittelwert (SD)	Me- dian	Min; Max	Mittelwert (SD)	Me- dian	Min; Max	Mittelwert (SD)	Me- dian	Min; Max		LSMean (SE)	LS Mean	[95 %-KI]	p-Wert
Overall pain														
Dul 60	34,7 (27,92)	29,0	0; 100	21,3 (25,02)	12,0	0; 100	-13,9 (29,22)	-9,0	-93; 81	238	-12,31 (1,78)	-1,44	[-5,82; 2,94]	0,519
Par 20	33,6 (26,79)	30,0	0; 99	22,5 (26,12)	10,5	0; 100	-11,2 (29,08)	-8,5	-88; 85	240	-10,87 (1,70)			
Headache														
Dul 60	33,0 (29,78)	30,0	0; 100	20,1 (24,30)	10,0	0; 100	-13,5 (32,52)	-7,0	-95; 94	238	-12,23 (1,73)	-0,29	[-4,56; 3,99]	0,895
Par 20	31,0 (29,19)	24,5	0; 100	20,0 (25,31)	8,0	0; 100	-10,9 (29,76)	-3,0	-94; 99	240	-11,95 (1,66)			
Back Pain														
Dul 60	24,9 (28,54)	14,0	0; 100	16,7 (21,61)	6,0	0; 100	-8,9 (28,15)	-1,0	-100; 99	238	-7,00 (1,58)	-2,11	[-6,02; 1,80]	0,289
Par 20	24,3 (27,90)	11,5	0; 100	18,5 (25,29)	6,0	0; 100	-6,0 (27,11)	0,0	-83; 87	240	-4,89 (1,52)			
Shoulder pain														
Dul 60	24,8 (27,43)	13,0	0; 100	17,3 (23,53)	5,0	0; 100	-7,7 (26,36)	-1,0	-96; 95	238	-6,05 (1,58)	-0,05	[-3,93; 3,83]	0,980
Par 20	24,2 (28,99)	9,5	0; 100	17,5 (24,46)	6,0	0; 100	-7,1 (26,39)	0,0	-86; 86	240	-6,00 (1,51)			
Pain interference														
Dul 60	37,0 (31,08)	33,0	0; 100	21,2 (25,63)	9,0	0; 100	-15,8 (33,70)	-9,0	-91; 100	238	-14,31 (1,83)	0,66	[-3,87; 5,19]	0,775
Par 20	37,7 (30,34)	36,5	0; 100	21,1 (26,80)	7,0	0; 100	-16,6 (31,98)	-10,0	-100; 78	240	-14,97 (1,76)			
Awake due to pain														
Dul 60	34,2 (29,35)	28,0	0; 100	21,1 (25,63)	11,0	0; 100	-13,5 (30,51)	-9,0	-100; 96	238	-13,25 (1,85)	-0,83	[-5,39; 3,74]	0,721
Par 20	38,6 (31,05)	36,0	0; 100	23,6 (28,40)	11,0	0; 100	-15,0 (32,31)	-12,0	-100; 90	240	-12,42 (1,78)			

Dul: Duloxetine; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten in Auswertung; Par: Paroxetin; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analog Skala

Tabelle 131: Studie HMCV-a – VAS, ANCOVA (PP)

Lee 2007 HMCVa	Rohwerte									ANCOVA					
	Wert beim Studienanfang			Wert zum Studienende LOCF			mittlere Änderung im Vergleich zu Studienanfang			N	mittlere Änderung im Vergleich zu Studienanfang		Gruppenunterschied Dul-Par		
	Mittelwert (SD)	Me- dian	Min; Max	Mittelwert (SD)	Me- dian	Min; Max	Mittelwert (SD)	Me- dian	Min; Max		LSMean (SE)	LS Mean	[95 %-KI]	p- Wert	
Overall pain															
Dul 60	34,8 (28,38)	31,0	0; 100	19,9 (23,94)	10,0	0; 100	-14,9 (29,60)	-11,0	-93; 81	189	-13,30 (1,83)	-1,65	[-6,14; 2,83]	0,470	
Par 20	32,5 (25,64)	29,0	0; 99	20,5 (24,53)	10,0	0; 100	-12,0 (28,52)	-10,5	-84; 85	198	-11,65 (1,78)				
Headache															
Dul 60	32,9 (30,25)	28,0	0; 100	17,3 (22,12)	8,0	0; 100	-15,6 (32,23)	-7,0	-95; 94	189	-14,42 (1,71)	-1,58	[-5,76; 2,60]	0,457	
Par 20	30,7 (29,53)	24,0	0; 100	18,2 (23,83)	7,0	0; 100	-12,6 (28,62)	-5,0	-94; 85	198	-12,84 (1,66)				
Back Pain															
Dul 60	24,5 (28,71)	12,0	0; 100	15,6 (21,22)	6,0	0; 100	-9,0 (28,89)	-1,0	-100; 99	189	-7,75 (1,69)	-2,68	[-6,81; 1,45]	0,203	
Par 20	24,3 (27,71)	11,5	0; 100	17,9 (25,06)	5,5	0; 100	-6,4 (26,81)	-0,5	-83; 87	198	-5,07 (1,64)				
Shoulder pain															
Dul 60	23,9 (26,94)	12,0	0; 100	16,6 (23,31)	5,0	0; 100	-7,3 (26,50)	-1,0	-96; 95	189	-6,33 (1,65)	-0,27	[-3,76; 4,29]	0,897	
Par 20	23,8 (28,33)	9,5	0; 100	16,1 (23,29)	5,0	0; 100	-7,8 (24,81)	0,0	-81; 86	198	-6,60 (1,60)				
Pain interference															
Dul 60	37,4 (31,46)	33,0	0; 100	19,1 (24,23)	7,0	0; 100	-18,3 (33,36)	-11,0	-91; 100	189	-16,39 (1,84)	-0,59	[-5,10; 3,91]	0,796	
Par 20	36,5 (29,95)	35,0	0; 100	19,2 (24,89)	7,0	0; 100	-17,3 (31,35)	-11,0	-100; 78	198	-15,79 (1,79)				
Awake due to pain															
Dul 60	34,9 (30,27)	28,0	0; 100	18,8 (23,81)	9,0	0; 100	-16,0 (30,19)	-13,0	-100; 96	189	-15,84 (1,88)	-2,32	[-6,91; 2,28]	0,322	
Par 20	38,3 (31,42)	31,5	0; 100	21,8 (27,19)	10,0	0; 100	-16,4 (31,55)	-13,0	-100; 90	198	-13,52 (1,83)				

Dul: Duloxetine; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten in Auswertung; Par: Paroxetin; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analog Skala

**Studie HMAy-a**

Tabelle 132: Studie HMAy-a – VAS, MMRM (ITT) – Akutphase

Detke 2004		LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
HMAyA	N			[95 %-KI]	p-Wert	Vergleiche
<b>Overall pain</b>						
Woche 2						
Plac	93	33,53	-0,74 (2,01)			
Dul 80 mg	93	31,84	-2,43 (2,01)	k. A.	0,548	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	93	35,12	0,85 (2,01)	k. A.	0,575	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	85	34,84	0,57 (2,11)	k. A.	0,653	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,246	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,302	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,923	(Dul 120 vs. Par)
Woche 3						
Plac	92	28,56	-5,71 (1,95)			
Dul 80 mg	89	25,63	-8,64 (1,98)	k. A.	0,290	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	89	25,97	-8,30 (1,98)	k. A.	0,350	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	81	26,62	-7,65 (2,08)	k. A.	0,495	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,902	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,728	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,819	(Dul 120 vs. Par)
Woche 5						
Plac	90	28,34	-5,94 (2,09)			
Dul 80 mg	88	25,14	-9,13 (2,12)	k. A.	0,281	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	87	22,88	-11,39 (2,12)	k. A.	0,067	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	80	22,45	-11,82 (2,22)	k. A.	0,053	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,449	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,379	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,887	(Dul 120 vs. Par)
Woche 7						
Plac	84	27,64	-6,63 (2,23)			
Dul 80 mg	85	22,55	-11,72 (2,24)	k. A.	0,107	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	86	20,98	-13,30 (2,24)	k. A.	0,035	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	77	19,66	-14,62 (2,35)	k. A.	0,014	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,618	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,373	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,683	(Dul 120 vs. Par)
Woche 9						
Plac	74	26,53	-7,74 (2,31)			
Dul 80 mg	85	20,99	-13,28 (2,25)	[-0,77; 11,85]	0,085	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	84	20,20	-14,07 (2,26)	[0,01; 12,66]	0,050	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	75	18,94	-15,33 (2,38)	[1,08; 14,09]	0,022	(Plac vs. Par)
				[-5,45; 7,03]	0,803	(Dul 80 vs. Dul 120)
				[-4,38; 8,47]	0,532	(Dul 80 vs. Par)
				[-5,17; 7,68]	0,701	(Dul 120 vs. Par)

(Fortsetzung)

Tabelle 132 (Fortsetzung): Studie HMAy-a – VAS, MMRM (ITT) – Akutphase

Detke 2004 HMAyA	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p-Wert	Vergleiche
<b>Headache</b>						
Woche 2						
Plac	93	25,05	-4,74 (2,15)			
Dul 80 mg	93	22,84	-6,95 (2,16)	k. A.	0,466	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	93	32,34	2,55 (2,17)	k. A.	0,017	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	85	29,13	-0,66 (2,27)	k. A.	0,192	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,002	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,044	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,308	(Dul 120 vs. Par)
Woche 3						
Plac	92	21,56	-8,23 (2,14)			
Dul 80 mg	89	19,29	-10,50 (2,18)	k. A.	0,456	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	89	22,68	-7,11 (2,19)	k. A.	0,714	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	81	21,81	-7,98 (2,30)	k. A.	0,936	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,271	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,423	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,785	(Dul 120 vs. Par)
Woche 5						
Plac	90	22,70	-7,09 (2,24)			
Dul 80 mg	88	20,91	-8,88 (2,27)	k. A.	0,573	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	87	21,54	-8,25 (2,29)	k. A.	0,716	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	80	18,10	-11,69 (2,39)	k. A.	0,160	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,844	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,393	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,300	(Dul 120 vs. Par)
Woche 7						
Plac	84	22,78	-7,00 (2,24)			
Dul 80 mg	85	19,61	-10,18 (2,25)	k. A.	0,317	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	86	19,63	-10,15 (2,26)	k. A.	0,320	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	77	16,38	-13,41 (2,37)	k. A.	0,050	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,993	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,321	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,321	(Dul 120 vs. Par)
Woche 9						
Plac	74	21,99	-7,79 (2,21)			
Dul 80 mg	85	16,45	-13,34 (2,16)	[-0,5; 11,59]	0,072	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	84	19,19	-10,60 (2,17)	[-3,25; 8,86]	0,363	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	75	13,17	-16,62 (2,29)	[2,59; 15,06]	0,006	(Plac vs. Par)
				[-8,72; 3,24]	0,368	(Dul 80 vs. Dul 120)
				[-2,86; 9,42]	0,294	(Dul 80 vs. Par)
				[-0,18; 12,21]	0,057	(Dul 120 vs. Par)

(Fortsetzung)



Tabelle 132 (Fortsetzung): Studie HMAy-a – VAS, MMRM (ITT) – Akutphase

Detke 2004 HMAyA	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p-Wert	Vergleiche
<b>Back pain</b>						
Woche 2						
Plac	92	22,27	-2,89 (1,82)			
Dul 80 mg	92	21,94	-3,22 (1,83)	k. A.	0,898	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	93	24,42	-0,74 (1,82)	k. A.	0,403	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	85	24,61	-0,55 (1,91)	k. A.	0,374	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,334	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,311	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,942	(Dul 120 vs. Par)
Woche 3						
Plac	91	20,34	-4,82 (1,90)			
Dul 80 mg	89	18,94	-6,22 (1,92)	k. A.	0,604	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	88	20,22	-4,94 (1,93)	k. A.	0,963	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	81	19,92	-5,24 (2,02)	k. A.	0,877	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,638	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,726	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,914	(Dul 120 vs. Par)
Woche 5						
Plac	90	22,39	-2,77 (1,79)			
Dul 80 mg	87	17,74	-7,42 (1,81)	k. A.	0,067	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	87	17,16	-7,99 (1,82)	k. A.	0,040	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	80	17,44	-7,72 (1,90)	k. A.	0,057	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,821	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,908	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,916	(Dul 120 vs. Par)
Woche 7						
Plac	84	20,10	-5,06 (1,92)			
Dul 80 mg	84	17,15	-8,01 (1,93)	k. A.	0,277	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	86	17,39	-7,77 (1,92)	k. A.	0,317	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	77	15,76	-9,40 (2,02)	k. A.	0,119	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,928	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,619	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,558	(Dul 120 vs. Par)
Woche 9						
Plac	74	21,85	-3,31 (2,03)			
Dul 80 mg	84	16,37	-8,79 (1,97)	[-0,06; 11,02]	0,052	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	84	15,25	-9,91 (1,97)	[1,06; 12,14]	0,020	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	75	13,87	-11,29 (2,08)	[2,29; 13,66]	0,006	(Plac vs. Par)
				[-4,33; 6,57]	0,686	(Dul 80 vs. Dul 120)
				[-3,12; 8,11]	0,382	(Dul 80 vs. Par)
				[-4,24; 7]	0,630	(Dul 120 vs. Par)

(Fortsetzung)

Tabelle 132 (Fortsetzung): Studie HMAy-a – VAS, MMRM (ITT) – Akutphase

Detke 2004 HMAy a	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p-Wert	Vergleiche
<b>Shoulder pain</b>						
Woche 2						
Plac	93	19,51	-2,27 (1,66)			
Dul 80 mg	93	19,54	-2,23 (1,66)	k. A.	0,989	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	93	20,39	-1,39 (1,66)	k. A.	0,707	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	85	22,47	0,70 (1,75)	k. A.	0,220	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,717	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,223	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,386	(Dul 120 vs. Par)
Woche 3						
Plac	92	19,40	-2,37 (1,60)			
Dul 80 mg	89	14,96	-6,81 (1,62)	k. A.	0,050	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	88	17,74	-4,03 (1,62)	k. A.	0,464	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	81	18,51	-3,26 (1,70)	k. A.	0,703	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,223	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,129	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,742	(Dul 120 vs. Par)
Woche 5						
Plac	90	20,72	-1,05 (1,76)			
Dul 80 mg	88	16,54	-5,23 (1,78)	k. A.	0,094	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	86	14,75	-7,02 (1,80)	k. A.	0,018	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	80	18,03	-3,75 (1,88)	k. A.	0,296	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,478	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,563	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,206	(Dul 120 vs. Par)
Woche 7						
Plac	84	19,49	-2,29 (1,93)			
Dul 80 mg	85	14,24	-7,53 (1,93)	k. A.	0,054	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	86	12,90	-8,88 (1,93)	k. A.	0,016	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	77	13,95	-7,83 (2,03)	k. A.	0,049	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,621	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,917	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,707	(Dul 120 vs. Par)
Woche 9						
Plac	74	19,83	-1,94 (1,86)			
Dul 80 mg	85	14,33	-7,45 (1,81)	[0,43; 10,59]	0,034	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	84	13,69	-8,09 (1,81)	[1,06; 11,24]	0,018	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	75	13,94	-7,83 (1,92)	[0,63; 11,15]	0,028	(Plac vs. Par)
				[-4,37; 5,65]	0,802	(Dul 80 vs. Dul 120)
				[-4,78; 5,54]	0,884	(Dul 80 vs. Par)
				[-5,43; 4,92]	0,922	(Dul 120 vs. Par)

(Fortsetzung)

Tabelle 132 (Fortsetzung): Studie HMAy-a – VAS, MMRM (ITT) – Akutphase

Detke 2004 HMAyA	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p-Wert	Vergleiche
<b>Interference with Daily Activities</b>						
Woche 2						
Plac	93	32,80	-2,20 (2,11)			
Dul 80 mg	93	29,81	-5,19 (2,12)	k. A.	0,315	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	93	34,53	-0,47 (2,11)	k. A.	0,561	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	85	35,05	0,05 (2,21)	k. A.	0,460	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,113	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,087	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,864	(Dul 120 vs. Par)
Woche 3						
Plac	92	28,31	-6,69 (1,93)			
Dul 80 mg	89	26,73	-8,27 (1,97)	k. A.	0,564	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	89	26,32	-8,68 (1,96)	k. A.	0,467	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	81	26,21	-8,79 (2,06)	k. A.	0,455	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,881	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,854	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,969	(Dul 120 vs. Par)
Woche 5						
Plac	90	28,13	-6,87 (2,08)			
Dul 80 mg	88	25,13	-9,87 (2,12)	k. A.	0,311	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	87	21,30	-13,70 (2,12)	k. A.	0,022	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	80	22,30	-12,70 (2,22)	k. A.	0,055	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,199	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,355	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,745	(Dul 120 vs. Par)
Woche 7						
Plac	84	27,04	-7,96 (2,20)			
Dul 80 mg	85	23,10	-11,90 (2,22)	k. A.	0,207	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	86	20,56	-14,44 (2,21)	k. A.	0,038	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	77	18,80	-16,20 (2,33)	k. A.	0,010	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,414	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,181	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,583	(Dul 120 vs. Par)
Woche 9						
Plac	74	26,22	-8,78 (2,29)			
Dul 80 mg	85	20,66	-14,34 (2,23)	[-0,7; 11,81]	0,081	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	84	19,27	-15,73 (2,23)	[0,69; 13,21]	0,030	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	75	16,45	-18,55 (2,35)	[3,33; 16,22]	0,003	(Plac vs. Par)
				[-4,77; 7,55]	0,657	(Dul 80 vs. Dul 120)
				[-2,15; 10,58]	0,194	(Dul 80 vs. Par)
				[-3,53; 9,17]	0,383	(Dul 120 vs. Par)

(Fortsetzung)

Tabelle 132 (Fortsetzung): Studie HMAy-a – VAS, MMRM (ITT) – Akutphase

Detke 2004 HMAyA	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p-Wert	Vergleiche
<b>Pain while awake</b>						
Woche 2						
Plac	93	31,94	-1,91 (2,07)			
Dul 80 mg	93	29,29	-4,57 (2,08)	k. A.	0,363	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	93	35,45	1,59 (2,07)	k. A.	0,229	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	85	32,99	-0,87 (2,17)	k. A.	0,725	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,035	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,218	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,411	(Dul 120 vs. Par)
Woche 3						
Plac	92	26,44	-7,41 (2,04)			
Dul 80 mg	89	26,43	-7,43 (2,07)	k. A.	0,996	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	89	26,56	-7,29 (2,07)	k. A.	0,967	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	81	26,16	-7,70 (2,17)	k. A.	0,924	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,964	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,928	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,893	(Dul 120 vs. Par)
Woche 5						
Plac	90	29,57	-4,28 (2,08)			
Dul 80 mg	88	24,02	-9,84 (2,11)	k. A.	0,061	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	87	22,01	-11,85 (2,12)	k. A.	0,011	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	80	22,20	-11,65 (2,21)	k. A.	0,015	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,499	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,552	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,950	(Dul 120 vs. Par)
Woche 7						
Plac	84	26,38	-7,48 (2,17)			
Dul 80 mg	85	20,25	-13,60 (2,18)	k. A.	0,046	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	86	19,46	-14,39 (2,17)	k. A.	0,024	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	77	19,34	-14,51 (2,29)	k. A.	0,026	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,796	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,774	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,971	(Dul 120 vs. Par)
Woche 9						
Plac	74	26,09	-7,77 (2,17)			
Dul 80 mg	85	19,19	-14,66 (2,23)	[0,62; 13,16]	0,031	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	84	19,51	-14,34 (2,23)	[0,3; 12,85]	0,040	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	75	18,19	-15,56 (2,36)	[1,45; 14,34]	0,016	(Plac vs. Par)
				[-6,49;5,86]	0,920	(Dul 80 vs. Dul 120)
				[-5,37; 7,38]	0,757	(Dul 80 vs. Par)
				[-5,04;7,68]	0,683	(Dul 120 vs. Par)
Dul: Duloxetin; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures; N: Anzahl Patienten in Auswertung; Par: Paroxetin; Plac: Placebo; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analog Skala; vs.: versus						

Tabelle 133: Studie HMAY-a – VAS, ANCOVA (ITT)

Detke 2004 HMAYa	Werte zum Studienanfang			Werte zum Endpunkt			mittlere Änderung verglichen zu Studienanfang (Rohwerte)			mittlere Änderung verglichen zu Studienanfang (adjustiert)	Gruppenunterschied (ANCOVA) Dul 80 – Placebo Dul 120 – Placebo Par 20 – Placebo Dul 120 – Dul 80 Dul 80 – Par 20 Dul 120 – Par 20			
	N	Mittelwert (SD)	Median	Min, Max	Mittelwert (SD)	Median	Min, Max	Mittelwert (SD)	Median	Min, Max	LSMean (SE)	LS Mean	[95 %-KI]	p-Wert
Overall pain														
Plac	93	31,99 (24,91)	28,0	0; 97	26,68 (27,03)	17,0	0; 100	-5,31 (26,98)	-3,0	-68; 100	-6,46 (2,32)			
Dul 80	93	32,24 (26,23)	28,0	0; 100	21,06 (25,28)	10,0	0; 99	-11,17 (29,37)	-9,0	-94; 69	-12,53 (2,32)	-6,07	[-12,48; 0,33]	0,063
Dul 120	93	33,61 (28,42)	25,0	0; 100	21,40 (24,91)	12,0	0; 94	-12,22 (28,81)	-9,0	-100; 79	-12,06 (2,32)	-5,60	[-12,01; 0,80]	0,086
Par 20	85	37,60 (27,06)	28,0	0; 100	21,56 (22,00)	14,0	0; 90	-16,04 (25,72)	-15,0	-100; 82	-13,53 (2,44)	-7,07	[-13,64; -0,50]	0,035
												0,47	[-5,93; 6,87]	0,885
												1,00	[-5,58; 7,58]	0,766
												1,47	[-5,09; 8,04]	0,660
Headache														
Plac	93	28,17 (28,02)	20,0	0; 100	22,00 (26,09)	11,0	0; 100	-6,17 (26,39)	0,0	-82; 91	-7,13 (2,26)			
Dul 80	93	30,70 (28,66)	20,0	0; 100	17,41 (25,20)	6,0	0; 100	-13,29 (28,42)	-8,0	-97; 72	-13,07 (2,27)	-5,94	[-12,19; 0,31]	0,062
Dul 120	93	24,45 (25,70)	15,0	0; 96	19,02 (25,39)	8,0	0; 100	-5,43 (27,27)	-1,0	-70; 90	-8,24 (2,28)	-1,11	[-7,36; 5,14]	0,727
Par 20	85	35,59 (27,39)	33,0	0; 96	17,87 (22,22)	10,0	0; 90	-17,72 (25,03)	-14,0	-88; 88	-14,20 (2,39)	-7,07	[-13,49; -0,65]	0,031
												4,83	[-1,43; 11,09]	0,130
												1,13	[-5,29; 7,55]	0,729
												5,96	[-0,51; 12,42]	0,071

(Fortsetzung)

Tabelle 133 (Fortsetzung): Studie HMAy-a – VAS, ANCOVA (ITT)

Detke 2004 HMAy-a		Werte zum Studienanfang			Werte zum Endpunkt			mittlere Änderung verglichen zu Studienanfang (Rohwerte)			mittlere Änderung verglichen zu Studienanfang (adjustiert)	Gruppenunterschied (ANCOVA) Dul 80 – Placebo Dul 120 – Placebo Par 20 – Placebo Dul 120 – Dul 80 Dul 80 – Par 20 Dul 120 – Par 20		
		N	Mittelwert (SD)	Median	Min, Max	Mittelwert (SD)	Median	Min, Max	Mittelwert (SD)	Median	Min, Max	LSMean (SE)	LS Mean	[95 %-KI]
Back pain														
Plac	93	25,46 (26,50)	17,0	0; 100	22,23 (28,64)	8,0	0; 100	-3,24 (21,51)	-1,0	-50; 89	-3,12 (1,98)			
Dul 80	93	24,48 (26,93)	15,0	0; 95	16,24 (24,88)	5,0	0; 100	-8,25 (24,57)	-4,0	-75; 94	-8,71 (1,99)	-5,58	[-11,06; -0,11]	0,046
Dul 120	93	21,40 (24,65)	11,0	0; 93	14,42 (21,76)	6,0	0; 99	-6,98 (20,29)	-1,0	-67; 59	-8,38 (1,99)	-5,26	[-10,74; 0,22]	0,060
Par 20	85	27,98 (26,96)	20,0	0; 97	16,71 (21,04)	10,0	0; 87	-11,27 (21,47)	-9,0	-60; 81	-10,00 (2,08)	-6,88	[-12,48; -1,27]	0,016
												0,32	[-5,15; 5,79]	0,907
												1,30	[-4,32; 6,92]	0,651
												1,62	[-4,01; 7,25]	0,572
Shoulder pain														
Plac	93	17,73 (22,76)	10,0	0; 100	17,69 (24,64)	8,0	0; 100	-0,04 (20,00)	0,0	-45; 87	-1,66 (1,84)			
Dul 80	93	21,94 (27,01)	8,0	0; 98	14,26 (22,89)	3,0	0; 99	-7,68 (20,72)	-2,0	-91; 69	-7,26 (1,84)	-5,59	[-10,68; -0,50]	0,031
Dul 120	93	20,41 (26,56)	7,0	0; 89	13,76 (20,85)	5,0	0; 92	-6,65 (23,69)	-1,0	-81; 77	-6,66 (1,84)	-4,99	[-10,08; 0,09]	0,054
Par 20	85	26,65 (27,31)	12,0	0; 95	17,54 (22,28)	5,0	0; 86	-9,11 (21,22)	-4,0	-66; 76	-6,40 (1,94)	-4,73	[-9,98; 0,51]	0,077
												0,60	[-4,47; 5,67]	0,816
												-0,86	[-6,08; 4,36]	0,746
												-0,26	[-5,48; 4,96]	0,922

(Fortsetzung)

Tabelle 133 (Fortsetzung): Studie HMAy-a – VAS, ANCOVA (ITT)

Detke 2004 HMAy-a	Werte zum Studienanfang			Werte zum Endpunkt			mittlere Änderung verglichen zu Studienanfang (Rohwerte)			mittlere Änderung verglichen zu Studienanfang (adjustiert)	Gruppenunterschied (ANCOVA) Dul 80 – Placebo Dul 120 – Placebo Par 20 – Placebo Dul 120 – Dul 80 Dul 80 – Par 20 Dul 120 – Par 20		
	N	Mittelwert (SD)	Me-dian Min, Max	Mittelwert (SD)	Me-dian Min, Max	Mittelwert (SD)	Me-dian Min, Max	Mittelwert (SD)	Me-dian Min, Max	LSMean (SE)	LS Mean	[95 %-KI]	p-Wert
Interference with daily activities													
Plac	93	33,43 (37,30)	28,0 0; 100	26,18 (27,88)	17,0 0; 100	-7,25 (25,48)	-3,0 -80; 65	-7,71 (2,3)					
Dul 80	93	31,82 (26,34)	29,0 0; 95	19,99 (25,52)	10,0 0; 100	-11,83 (26,96)	-10,0 -87; 72	-13,48 (2,31)	-5,78	[-12,14; 0,58]	0,075		
Dul 120	93	34,22 (28,31)	26,0 0; 100	20,62 (25,95)	10,0 0; 97	-13,59 (29,59)	-10,0 -100; 67	-13,31 (2,31)	-5,60	[-11,96; 0,76]	0,084		
Par 20	85	38,96 (27,44)	40,0 0; 100	20,04 (23,34)	11,0 0; 98	-18,93 (26,60)	-17,0 -100; 93	-16,17 (2,42)	-8,46	[-14,98; -1,94]	0,011		
									0,18	[-6,18; 6,53]	0,956		
									2,68	[-3,87; 9,23]	0,421		
									2,86	[-3,66; 9,38]	0,389		
Pain while awake													
Plac	93	33,05 (27,61)	27,0 0; 100	26,67 (27,71)	17,0 0; 100	-6,39 (24,41)	-4,0 -98; 61	-6,63 (2,27)					
Dul 80	93	30,97 (24,96)	25,0 0; 89	18,71 (23,59)	9,0 0; 100	-12,26 (28,50)	-11,0 -78; 86	-13,84 (2,29)	-7,21	[-13,51; -0,91]	0,225		
Dul 120	93	32,72 (28,12)	26,0 0; 100	20,77 (25,68)	10,0 0; 100	-11,95 (28,26)	-7,0 -100; 71	-11,95 (2,28)	-5,32	[-11,61; 0,98]	0,098		
Par 20	85	37,24 (26,30)	33,0 0; 100	21,48 (24,03)	13,0 0; 98	-15,75 (24,55)	-16,0 -81; 93	-13,29 (2,4)	-6,66	[-13,12; -0,21]	0,043		
									1,89	[-4,40; 8,18]	0,554		
									-0,54	[-7,03; 5,94]	0,869		
									1,35	[-5,11; 7,81]	0,681		

Dul: Duloxetine; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten in Auswertung; Par: Paroxetin; Plac: Placebo; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analog Skala; vs.: versus

**Studie HMAT-b**

Tabelle 134: Studie HMAT-b – VAS, MMRM (ITT)

Goldstein 2004 HMATb	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p- Wert	Vergleiche
<b>Overall pain</b>						
Woche 2						
Plac	88	22,62	-1,86 (2,02)			
Dul 40 mg	82	18,58	-5,90 (2,09)	k. A.	0,156	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	86	21,70	-2,78 (2,04)	k. A.	0,744	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	85	19,90	-4,57 (2,05)	k. A.	0,337	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,276	(Dul 40 vs. Dul 80)
				k. A.	0,645	(Dul 40 vs. Par)
				k. A.	0,529	(Dul 80 vs. Par)
Woche 3						
Plac	81	20,17	-4,30 (2,07)			
Dul 40 mg	77	17,64	-6,83 (2,12)	k. A.	0,383	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	78	17,49	-6,99 (2,10)	k. A.	0,353	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	74	19,10	-5,37 (2,14)	k. A.	0,714	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,958	(Dul 40 vs. Dul 80)
				k. A.	0,620	(Dul 40 vs. Par)
				k. A.	0,583	(Dul 80 vs. Par)
Woche 5						
Plac	76	17,87	-6,60 (2,04)			
Dul 40 mg	72	17,63	-6,84 (2,09)	k. A.	0,934	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	71	15,21	-9,26 (2,10)	k. A.	0,355	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	69	19,37	-5,10 (2,13)	k. A.	0,604	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,405	(Dul 40 vs. Dul 80)
				k. A.	0,553	(Dul 40 vs. Par)
				k. A.	0,158	(Dul 80 vs. Par)
Woche 7						
Plac	65	21,88	-2,59 (2,37)			
Dul 40 mg	64	18,03	-6,45 (2,40)	k. A.	0,247	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	61	14,71	-9,76 (2,43)	k. A.	0,033	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	62	18,65	-5,83 (2,43)	k. A.	0,335	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,325	(Dul 40 vs. Dul 80)
				k. A.	0,854	(Dul 40 vs. Par)
				k. A.	0,247	(Dul 80 vs. Par)
Woche 9						
Plac	54	20,39	-4,09 (2,49)			
Dul 40 mg	59	19,39	-5,08 (2,42)	[-5,75; 7,74]	0,771	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	54	13,03	-11,44 (2,49)	[0,51; 14,2]	0,035	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	54	14,85	-9,63 (2,51)	[-1,32; 12,4]	0,113	(Plac vs. Par)
				[-0,4; 13,11]	0,065	(Dul 40 vs. Dul 80)
				[-2,22; 11,32]	0,187	(Dul 40 vs. Par)
				[-8,69; 5,06]	0,604	(Dul 80 vs. Par)

(Fortsetzung)



Tabelle 134 (Fortsetzung): Studie HMAT-b – VAS, MMRM (ITT)

Goldstein 2004 HMATb	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p- Wert	Vergleiche
<b>Headaches</b>						
Woche 2						
Plac	88	18,37	-2,37 (2,17)			
Dul 40 mg	82	20,46	-0,28 (2,24)	k. A.	0,496	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	86	18,34	-2,40 (2,19)	k. A.	0,992	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	84	18,18	-2,56 (2,22)	k. A.	0,951	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,493	(Dul 40 vs. Dul 80)
				k. A.	0,463	(Dul 40 vs. Par)
				k. A.	0,959	(Dul 80 vs. Par)
Woche 3						
Plac	81	17,95	-2,79 (2,07)			
Dul 40 mg	77	17,80	-2,93 (2,12)	k. A.	0,960	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	78	12,19	-8,55 (2,10)	k. A.	0,047	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	74	12,71	-8,03 (2,15)	k. A.	0,076	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,056	(Dul 40 vs. Dul 80)
				k. A.	0,086	(Dul 40 vs. Par)
				k. A.	0,859	(Dul 80 vs. Par)
Woche 5						
Plac	76	17,17	-3,57 (2,26)			
Dul 40 mg	72	16,95	-3,79 (2,31)	k. A.	0,944	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	71	13,91	-6,83 (2,33)	k. A.	0,308	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	69	16,97	-3,77 (2,37)	k. A.	0,951	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,349	(Dul 40 vs. Dul 80)
				k. A.	0,994	(Dul 40 vs. Par)
				k. A.	0,351	(Dul 80 vs. Par)
Woche 7						
Plac	65	13,73	-7,01 (2,42)			
Dul 40 mg	64	17,50	-3,24 (2,43)	k. A.	0,268	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	61	12,91	-7,83 (2,47)	k. A.	0,810	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	62	17,17	-3,57 (2,48)	k. A.	0,319	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,182	(Dul 40 vs. Dul 80)
				k. A.	0,923	(Dul 40 vs. Par)
				k. A.	0,220	(Dul 80 vs. Par)
Woche 9						
Plac	54	14,49	-6,25 (2,30)			
Dul 40 mg	59	15,18	-5,56 (2,23)	[-6,91; 5,53]	0,828	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	54	12,84	-7,90 (2,30)	[-4,66; 7,96]	0,607	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	54	13,91	-6,83 (2,32)	[-5,79; 6,93]	0,859	(Plac vs. Par)
				[-3,88; 8,57]	0,460	(Dul 40 vs. Dul 80)
				[-4,98; 7,51]	0,691	(Dul 40 vs. Par)
				[-7,43; 5,27]	0,739	(Dul 80 vs. Par)

(Fortsetzung)

Tabelle 134 (Fortsetzung): Studie HMAT-b – VAS, MMRM (ITT)

Goldstein 2004 HMATb	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p- Wert	Vergleiche
<b>Back pain</b>						
Woche 2						
Plac	88	17,96	-0,80 (1,77)			
Dul 40 mg	82	12,59	-6,18 (1,83)	k. A.	0,031	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	86	14,64	-4,13 (1,79)	k. A.	0,178	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	85	18,21	-0,56 (1,80)	k. A.	0,920	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,412	(Dul 40 vs. Dul 80)
				k. A.	0,026	(Dul 40 vs. Par)
				k. A.	0,152	(Dul 80 vs. Par)
Woche 3						
Plac	81	13,89	-4,88 (1,97)			
Dul 40 mg	77	14,08	-4,69 (2,02)	k. A.	0,945	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	78	12,87	-5,90 (2,00)	k. A.	0,712	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	74	14,50	-4,27 (2,03)	k. A.	0,825	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,665	(Dul 40 vs. Dul 80)
				k. A.	0,881	(Dul 40 vs. Par)
				k. A.	0,562	(Dul 80 vs. Par)
Woche 5						
Plac	76	13,92	-4,84 (1,99)			
Dul 40 mg	72	13,36	-5,40 (2,04)	k. A.	0,842	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	71	11,42	-7,35 (2,04)	k. A.	0,372	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	69	14,25	-4,52 (2,07)	k. A.	0,908	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,494	(Dul 40 vs. Dul 80)
				k. A.	0,758	(Dul 40 vs. Par)
				k. A.	0,324	(Dul 80 vs. Par)
Woche 7						
Plac	65	15,36	-3,40 (2,10)			
Dul 40 mg	64	13,31	-5,45 (2,13)	k. A.	0,487	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	61	10,96	-7,81 (2,15)	k. A.	0,137	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	62	11,93	-6,84 (2,15)	k. A.	0,247	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,430	(Dul 40 vs. Dul 80)
				k. A.	0,643	(Dul 40 vs. Par)
				k. A.	0,746	(Dul 80 vs. Par)
Woche 9						
Plac	54	16,29	-2,48 (2,41)			
Dul 40 mg	59	13,71	-5,06 (2,35)	[-3,97; 9,13]	0,439	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	54	11,09	-7,67 (2,41)	[-1,43; 11,82]	0,124	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	54	14,57	-4,19 (2,43)	[-4,93; 8,36]	0,612	(Plac vs. Par)
				[-3,94; 9,16]	0,433	(Dul 40 vs. Dul 80)
				[-7,45; 5,72]	0,796	(Dul 40 vs. Par)
				[-10,14; 3,18]	0,305	(Dul 80 vs. Par)

(Fortsetzung)

Tabelle 134 (Fortsetzung): Studie HMAT-b – VAS, MMRM (ITT)

Goldstein 2004 HMATb	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p- Wert	Vergleiche
<b>Shoulder pain</b>						
Woche 2						
Plac	88	13,86	-0,26 (1,60)			
Dul 40 mg	82	10,98	-3,14 (1,66)	k. A.	0,200	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	86	10,72	-3,40 (1,62)	k. A.	0,159	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	83	11,98	-2,14 (1,64)	k. A.	0,401	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,909	(Dul 40 vs. Dul 80)
				k. A.	0,660	(Dul 40 vs. Par)
				k. A.	0,577	(Dul 80 vs. Par)
Woche 3						
Plac	81	11,44	-2,69 (1,83)			
Dul 40 mg	76	11,72	-2,40 (1,88)	k. A.	0,912	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	78	10,22	-3,90 (1,85)	k. A.	0,633	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	73	11,88	-2,24 (1,89)	k. A.	0,863	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,562	(Dul 40 vs. Dul 80)
				k. A.	0,950	(Dul 40 vs. Par)
				k. A.	0,523	(Dul 80 vs. Par)
Woche 5						
Plac	76	12,45	-1,67 (1,86)			
Dul 40 mg	72	12,91	-1,21 (1,91)	k. A.	0,861	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	71	8,33	-5,79 (1,91)	k. A.	0,117	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	69	11,55	-2,57 (1,94)	k. A.	0,734	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,086	(Dul 40 vs. Dul 80)
				k. A.	0,611	(Dul 40 vs. Par)
				k. A.	0,230	(Dul 80 vs. Par)
Woche 7						
Plac	65	14,06	-0,07 (1,89)			
Dul 40 mg	64	10,64	-3,48 (1,91)	k. A.	0,197	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	61	6,18	-7,94 (1,94)	k. A.	0,003	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	62	10,97	-3,15 (1,94)	k. A.	0,247	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,097	(Dul 40 vs. Dul 80)
				k. A.	0,903	(Dul 40 vs. Par)
				k. A.	0,077	(Dul 80 vs. Par)
Woche 9						
Plac	53	11,78	-2,34 (2,26)			
Dul 40 mg	59	11,14	-2,98 (2,19)	[-5,48; 6,76]	0,837	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	54	8,45	-5,67 (2,26)	[-2,88; 9,54]	0,292	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	54	13,30	-0,82 (2,26)	[-7,74; 4,7]	0,631	(Plac vs. Par)
				[-3,43; 8,82]	0,388	(Dul 40 vs. Dul 80)
				[-8,27; 3,95]	0,487	(Dul 40 vs. Par)
				[-11,07; 1,37]	0,126	(Dul 80 vs. Par)

(Fortsetzung)

Tabelle 134 (Fortsetzung): Studie HMAT-b – VAS, MMRM (ITT)

Goldstein 2004 HMATb	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p-Wert	Vergleiche
<b>Interference with daily activities</b>						
Woche 2						
Plac	88	15,97	-0,96 (2,03)			
Dul 40 mg	81	13,64	-3,29 (2,11)	k. A.	0,417	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	86	15,86	-1,08 (2,05)	k. A.	0,968	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	84	15,69	-1,25 (2,07)	k. A.	0,920	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,444	(Dul 40 vs. Dul 80)
				k. A.	0,482	(Dul 40 vs. Par)
				k. A.	0,952	(Dul 80 vs. Par)
Woche 3						
Plac	81	14,97	-1,97 (2,08)			
Dul 40 mg	76	12,63	-4,30 (2,14)	k. A.	0,425	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	78	11,79	-5,14 (2,11)	k. A.	0,276	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	73	13,85	-3,08 (2,16)	k. A.	0,705	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,776	(Dul 40 vs. Dul 80)
				k. A.	0,685	(Dul 40 vs. Par)
				k. A.	0,490	(Dul 80 vs. Par)
Woche 5						
Plac	76	12,02	-4,91 (2,12)			
Dul 40 mg	72	14,00	-2,93 (2,17)	k. A.	0,507	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	71	10,84	-6,09 (2,18)	k. A.	0,693	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	69	15,45	-1,48 (2,21)	k. A.	0,256	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,298	(Dul 40 vs. Dul 80)
				k. A.	0,635	(Dul 40 vs. Par)
				k. A.	0,133	(Dul 80 vs. Par)
Woche 7						
Plac	65	13,94	-3,00 (2,30)			
Dul 40 mg	64	14,35	-2,58 (2,32)	k. A.	0,898	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	61	10,77	-6,16 (2,35)	k. A.	0,330	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	62	14,55	-2,38 (2,36)	k. A.	0,850	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,274	(Dul 40 vs. Dul 80)
				k. A.	0,951	(Dul 40 vs. Par)
				k. A.	0,251	(Dul 80 vs. Par)
Woche 9						
Plac	53	12,62	-4,31 (2,53)			
Dul 40 mg	59	16,36	-0,57 (2,45)	[-10,58; 3,09]	0,281	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	54	10,14	-6,79 (2,52)	[-4,45; 9,41]	0,482	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	54	12,69	-4,24 (2,53)	[-7,04; 6,89]	0,983	(Plac vs. Par)
				[-0,6; 13,05]	0,074	(Dul 40 vs. Dul 80)
				[-3,18; 10,52]	0,292	(Dul 40 vs. Par)
				[-9,5; 4,39]	0,470	(Dul 80 vs. Par)

(Fortsetzung)

Tabelle 134 (Fortsetzung): Studie HMAT-b – VAS, MMRM (ITT)

Goldstein 2004 HMATb	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p- Wert	Vergleiche
<b>Pain while awake</b>						
Woche 2						
Plac	88	26,56	-1,92 (2,38)			
Dul 40 mg	82	19,86	-8,62 (2,47)	k. A.	0,047	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	86	23,51	-4,97 (2,41)	k. A.	0,357	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	83	25,26	-3,22 (2,44)	k. A.	0,696	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,280	(Dul 40 vs. Dul 80)
				k. A.	0,113	(Dul 40 vs. Par)
				k. A.	0,603	(Dul 80 vs. Par)
Woche 3						
Plac	81	23,35	-5,13 (2,34)			
Dul 40 mg	76	20,09	-8,39 (2,42)	k. A.	0,323	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	78	18,62	-9,86 (2,37)	k. A.	0,147	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	73	21,06	-7,42 (2,43)	k. A.	0,489	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,657	(Dul 40 vs. Dul 80)
				k. A.	0,772	(Dul 40 vs. Par)
				k. A.	0,463	(Dul 80 vs. Par)
Woche 5						
Plac	76	24,61	-3,87 (2,76)			
Dul 40 mg	72	22,90	-5,58 (2,83)	k. A.	0,660	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	71	16,55	-11,93 (2,83)	k. A.	0,039	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	69	20,95	-7,53 (2,87)	k. A.	0,351	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,107	(Dul 40 vs. Dul 80)
				k. A.	0,623	(Dul 40 vs. Par)
				k. A.	0,268	(Dul 80 vs. Par)
Woche 7						
Plac	65	26,04	-2,43 (3,16)			
Dul 40 mg	64	20,01	-8,47 (3,19)	k. A.	0,175	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	61	18,85	-9,63 (3,22)	k. A.	0,108	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	62	21,06	-7,42 (3,23)	k. A.	0,265	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,796	(Dul 40 vs. Dul 80)
				k. A.	0,814	(Dul 40 vs. Par)
				k. A.	0,624	(Dul 80 vs. Par)
Woche 9						
Plac	53	26,05	-2,43 (3,32)			
Dul 40 mg	59	25,77	-2,70 (3,23)	[-8,75; 9,3]	0,952	(Plac vs. Dul 40)
Dul 80 mg	54	17,12	-11,36 (3,31)	[-0,2; 18,07]	0,055	(Plac vs. Dul 80)
Par 20 mg	54	22,46	-6,02 (3,33)	[-5,56; 12,75]	0,440	(Plac vs. Par)
				[-0,34; 17,65]	0,059	(Dul 40 vs. Dul 80)
				[-5,71; 12,34]	0,470	(Dul 40 vs. Par)
				[-14,48; 3,8]	0,251	(Dul 80 vs. Par)
Dul: Duloxetin; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures; N: Anzahl Patienten in Auswertung; Par: Paroxetin; Plac: Placebo; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analog Skala; vs.: versus						

Tabelle 135: Studie HMAT-b – VAS, ANCOVA (ITT)

Goldstein 2004 HMATb	Werte zum Studienanfang			Werte zum Endpunkt			mittlere Änderung verglichen zu Studienanfang (Rohwerte)			mittlere Änderung verglichen zu Studien- anfang (adjustiert)	Gruppenunterschied (ANCOVA) Dul 40 – Placebo Dul 80 – Placebo Par 20 – Placebo Dul 80 – Dul 40 Dul 40 – Par 20 Dul 80 – Par 20		
	N	Mittelwert (SD)	Me- dian Min; Max	Mittelwert (SD)	Me- dian Min; Max	Mittelwert (SD)	Me- dian Min; Max	Mittelwert (SD)	Me- dian Min; Max	LSMean	LS Mean	[95 %-KI]	p-Wert
Overall pain													
Plac	88	24,18 (25,99)	15,0 0; 100	20,98 (23,56)	12,5 0; 91	-3,20 (27,17)	0 -84; 75	-3,38					
Dul 40	84	27,02 (25,39)	18,0 0; 91	20,58 (25,36)	9,5 0; 95	-6,44 (23,30)	-4,0 -81; 65	-4,45	-1,08	[-6,75; 4,60]	0,710		
Dul 80	86	25,55 (22,83)	18,5 0; 80	15,21 (20,16)	7,0 0; 82	-10,34 (22,52)	-7,5 -68; 46	-9,07	-5,69	[-11,34; -0,04]	0,048		
Par 20	85	22,22 (22,48)	15,0 0; 83	14,16 (19,27)	6,0 0; 95	-8,06 (20,26)	-3,0 -63; 55	-8,60	-5,22	[-10,89; 0,44]	0,071		
									-4,61	[-10,33; 1,10]	0,113		
									4,15	[-1,58; 9,87]	0,155		
									-0,47	[-6,17; 5,24]	0,872		
Headache													
Plac	88	23,68 (28,58)	10,0 0; 100	17,51 (21,37)	10,0 0; 87	-6,17 (25,39)	0 -96; 50	-4,66					
Dul 40	84	20,63 (23,70)	11,5 0; 93	17,27 (23,25)	6,0 0; 96	-3,36 (22,70)	0 -61; 64	-3,45	1,21	[-4,50; 6,93]	0,677		
Dul 80	86	22,42 (23,30)	14,5 0; 82	14,43 (19,87)	6,0 0; 86	-7,99 (24,03)	-3,5 -64; 65	-6,75	-2,09	[-7,77; 3,60]	0,470		
Par 20	84	16,05 (20,63)	6,0 0; 77	12,64 (19,90)	2,5 0; 77	-3,40 (23,08)	-0,5 -64; 66	-6,18	-1,52	[-7,27; 4,23]	0,603		
									-3,30	[-9,05; 2,45]	0,260		
									2,73	[-3,05; 8,51]	0,353		
									-0,57	[-6,34; 5,21]	0,847		

(Fortsetzung)

Tabelle 135 (Fortsetzung): Studie HMAT-b – VAS, ANCOVA (ITT)

Goldstein 2004 HMATb	Werte zum Studienanfang			Werte zum Endpunkt			mittlere Änderung verglichen zu Studienanfang (Rohwerte)			mittlere Änderung verglichen zu Studien- anfang (adjustiert)	Gruppenunterschied (ANCOVA) Dul 40 – Placebo Dul 80 – Placebo Par 20 – Placebo Dul 80 – Dul 40 Dul 40 – Par 20 Dul 80 – Par 20		
	N	Mittelwert (SD)	Me- dian Min; Max	Mittelwert (SD)	Me- dian Min; Max	Mittelwert (SD)	Me- dian Min; Max	Mittelwert (SD)	Me- dian Min; Max	LSMean	LS Mean	[95 %-KI]	p-Wert
Back pain													
Plac	88	17,23 (22,76)	7,0 0; 97	16,03 (21,49)	7,0 0; 90	-1,19 (25,30)	0 -80; 90	-2,06					
Dul 40	84	22,31 (26,11)	12,0 0; 100	15,43 (22,54)	5,0 0; 95	-6,88 (21,83)	-2,0 -98; 59	-4,37	-2,30	[-7,85; 3,24]	0,414		
Dul 80	86	20,19 (24,61)	8,0 0; 98	11,87 (19,91)	3,0 0; 94	-8,31 (24,05)	-1,0 -98; 66	-6,77	-4,71	[-10,22; 0,80]	0,094		
Par 20	85	15,87 (18,07)	9,0 0; 76	12,51 (19,59)	3,0 0; 74	-3,36 (20,01)	-2,0 -66; 68	-4,50	-2,43	[-7,95; 3,09]	0,387		
									-2,40	[-7,98; 3,17]	0,396		
									0,13	[-5,47; 5,73]	0,964		
									-2,28	[-7,85; 3,29]	0,422		
Shoulder pain													
Plac	88	14,64 (23,56)	3,0 0; 99	12,24 (20,64)	1,0 0; 88	-2,40 (20,09)	0 -68; 52	-1,44					
Dul 40	84	12,65 (19,58)	4,0 0; 86	10,58 (19,37)	1,0 0; 82	-2,07 (19,53)	-0,5 -58; 63	-1,76	-0,32	[-5,30; 4,65]	0,899		
Dul 80	86	15,98 (22,24)	5,0 0; 75	8,01 (13,94)	2,0 0; 66	-7,97 (21,61)	-1,0 -68; 62	-5,85	-4,41	[-9,37; 0,54]	0,081		
Par 20	84	13,68 (22,73)	1,0 0; 99	10,96 (21,96)	1,0 0; 100	-2,71 (22,95)	0 -78; 88	-1,74	-0,30	[-5,28; 4,68]	0,907		
									-4,09	[-9,11; 0,93]	0,110		
									-0,03	[-5,05; 5,00]	0,992		
									-4,11	[-9,13; 0,90]	0,107		

(Fortsetzung)

Tabelle 135 (Fortsetzung): Studie HMAT-b – VAS, ANCOVA (ITT)

Goldstein 2004 HMATb	N	Werte zum Studienanfang			Werte zum Endpunkt			mittlere Änderung verglichen zu Studienanfang (Rohwerte)			mittlere Änderung verglichen zu Studien- anfang (adjustiert)	Gruppenunterschied (ANCOVA) Dul 40 – Placebo Dul 80 – Placebo Par 20 – Placebo Dul 80 – Dul 40 Dul 40 – Par 20 Dul 80 – Par 20		
		Mittelwert (SD)	Me- dian	Min; Max	Mittelwert (SD)	Me- dian	Min; Max	Mittelwert (SD)	Me- dian	Min; Max	LSMean	LS Mean	[95 %-KI]	p-Wert
Interference with daily activities														
Plac	88	17,14 (25,42)	3,5	0; 100	13,76 (19,98)	5,0	0; 87	-3,38 (26,49)	0	-99; 71	-3,49			
Dul 40	84	19,52 (24,66)	10,5	0; 93	17,58 (27,28)	2,0	0; 94	-1,94 (26,44)	-1,0	-87; 93	-0,06	3,44	[-2,56; 9,44]	0,261
Dul 80	86	17,00 (21,00)	9,0	0; 92	12,10 (19,02)	2,0	0; 70	-4,90 (25,39)	-1,0	-92; 70	-4,72	-1,22	[-7,20; 4,75]	0,687
Par 20	85	15,62 (20,91)	7,0	0; 99	12,33 (21,19)	1,0	0; 91	-3,29 (20,77)	-1,0	-77; 62	-3,82	-0,32	[-6,31; 5,66]	0,915
												-4,66	[-10,71; 1,38]	0,130
												3,76	[-2,29; 9,81]	0,223
												-0,90	[-6,93; 5,13]	0,769
Pain while awake														
Plac	88	25,73 (28,05)	16,5	0; 100	23,77 (28,76)	9,5	0; 100	-1,95 (30,33)	0	-87; 87	-4,02			
Dul 40	84	34,93 (32,52)	23,0	0; 100	26,75 (31,24)	11,5	0; 100	-8,18 (31,49)	-5,0	-95; 100	-2,83	1,19	[-7,47; 9,85]	0,787
Dul 80	86	29,23 (27,28)	19,5	0; 100	18,24 (25,49)	5,5	0; 96	-10,99 (32,23)	-8,0	-98; 96	-11,71	-7,69	[-16,23; 0,86]	0,078
Par 20	84	28,30 (30,51)	14,5	0; 100	20,20 (28,06)	7,5	0; 100	-8,10 (32,52)	-1,0	-92; 97	-8,79	-4,76	[-13,23; 3,71]	0,269
												-8,88	[-17,49; -0,27]	0,043
												5,96	[-2,60; 14,52]	0,172
												-2,92	[-11,37; 5,53]	0,496

Dul: Duloxetin; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten in Auswertung; Par: Paroxetin; Plac: Placebo; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analog Skala; vs.: versus



**Studie HMAy-b**

Tabelle 136: Studie HMAy-b – VAS, MMRM (ITT)

Perahia 2006b HMAy <b>b</b>	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p-Wert	Vergleiche
<b>Overall pain</b>						
Woche 2						
Plac	99	34,04	-1,89 (1,73)			
Dul 80 mg	91	33,08	-2,85 (1,80)	k. A.	0,693	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	101	34,64	-1,29 (1,70)	k. A.	0,800	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	96	33,82	-2,11 (1,76)	k. A.	0,927	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,519	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,763	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,731	(Dul 120 vs. Par)
Woche 3						
Plac	97	31,55	-4,38 (1,73)			
Dul 80 mg	90	30,80	-5,13 (1,80)	k. A.	0,759	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	100	30,82	-5,11 (1,70)	k. A.	0,757	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	94	29,77	-6,16 (1,77)	k. A.	0,459	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,994	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,674	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,660	(Dul 120 vs. Par)
Woche 5						
Plac	97	28,58	-7,36 (1,96)			
Dul 80 mg	89	27,40	-8,54 (2,06)	k. A.	0,673	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	97	27,82	-8,12 (1,96)	k. A.	0,779	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	89	29,05	-6,88 (2,04)	k. A.	0,864	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,881	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,560	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,655	(Dul 120 vs. Par)
Woche 7						
Plac	94	25,47	-10,47 (2,02)			
Dul 80 mg	85	25,34	-10,60 (2,13)	k. A.	0,965	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	94	26,90	-9,03 (2,02)	k. A.	0,609	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	89	24,42	-11,52 (2,10)	k. A.	0,713	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,588	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,752	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,384	(Dul 120 vs. Par)
Woche 9						
Plac	91	26,02	-9,91 (1,95)			
Dul 80 mg	85	20,45	-15,49 (2,04)	[0,15; 10,99]	0,044	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	91	24,71	-11,23 (1,94)	[-3,98; 6,62]	0,625	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	88	22,71	-13,23 (2,00)	[-2,05; 8,68]	0,225	(Plac vs. Par)
				[-9,67; 1,16]	0,123	(Dul 80 vs. Dul 120)
				[-7,74; 3,22]	0,418	(Dul 80 vs. Par)
				[-3,36; 7,36]	0,464	(Dul 120 vs. Par)

(Fortsetzung)

Tabelle 136 (Fortsetzung): Studie HMAY-b – VAS, MMRM (ITT)

Perahia 2006b HMAYb	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p-Wert	Vergleiche
<b>Headache</b>						
Woche 2						
Plac	99	28,26	-4,15 (1,75)			
Dul 80 mg	91	27,25	-5,17 (1,83)	k. A.	0,680	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	101	29,70	-2,71 (1,73)	k. A.	0,547	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	96	31,65	-0,76 (1,78)	k. A.	0,163	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,316	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,077	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,419	(Dul 120 vs. Par)
Woche 3						
Plac	97	27,18	-5,23 (1,94)			
Dul 80 mg	90	25,65	-6,76 (2,03)	k. A.	0,576	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	100	28,32	-4,09 (1,92)	k. A.	0,670	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	94	27,77	-4,65 (1,98)	k. A.	0,830	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,327	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,445	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,836	(Dul 120 vs. Par)
Woche 5						
Plac	97	24,30	-8,12 (1,93)			
Dul 80 mg	89	23,18	-9,23 (2,02)	k. A.	0,684	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	97	26,54	-5,87 (1,93)	k. A.	0,401	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	89	27,05	-5,36 (2,01)	k. A.	0,312	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,219	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,166	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,851	(Dul 120 vs. Par)
Woche 7						
Plac	94	21,03	-11,39 (2,01)			
Dul 80 mg	85	21,27	-11,14 (2,12)	k. A.	0,932	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	94	26,07	-6,34 (2,01)	k. A.	0,071	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	89	22,51	-9,91 (2,08)	k. A.	0,602	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,094	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,671	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,208	(Dul 120 vs. Par)
Woche 9						
Plac	91	22,98	-9,43 (2,10)			
Dul 80 mg	85	20,16	-12,26 (2,20)	[-3,03; 8,68]	0,343	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	91	23,06	-9,36 (2,10)	[-5,81; 5,66]	0,979	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	88	22,48	-9,94 (2,16)	[-5,3; 6,32]	0,864	(Plac vs. Par)
				[-8,76; 2,96]	0,331	(Dul 80 vs. Dul 120)
				[-8,25; 3,61]	0,443	(Dul 80 vs. Par)
				[-5,21; 6,38]	0,843	(Dul 120 vs. Par)

(Fortsetzung)

Tabelle 136 (Fortsetzung): Studie HMAY-b – VAS, MMRM (ITT)

Perahia 2006b HMAYb	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p-Wert	Vergleiche
<b>Back pain</b>						
Woche 2						
Plac	99	28,43	-2,13 (1,76)			
Dul 80 mg	91	28,14	-2,41 (1,83)	k. A.	0,908	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	101	28,67	-1,89 (1,74)	k. A.	0,921	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	96	27,84	-2,71 (1,79)	k. A.	0,810	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,830	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,904	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,733	(Dul 120 vs. Par)
Woche 3						
Plac	97	27,98	-2,57 (1,83)			
Dul 80 mg	90	24,00	-6,55 (1,90)	k. A.	0,122	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	100	26,77	-3,78 (1,80)	k. A.	0,628	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	94	25,11	-5,44 (1,86)	k. A.	0,259	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,277	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,667	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,510	(Dul 120 vs. Par)
Woche 5						
Plac	97	26,89	-3,67 (1,99)			
Dul 80 mg	89	23,21	-7,34 (2,07)	k. A.	0,191	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	97	25,66	-4,90 (1,97)	k. A.	0,653	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	89	24,71	-5,84 (2,06)	k. A.	0,436	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,382	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,599	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,734	(Dul 120 vs. Par)
Woche 7						
Plac	94	24,59	-5,96 (1,98)			
Dul 80 mg	85	21,41	-9,15 (2,07)	k. A.	0,256	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	94	24,06	-6,50 (1,96)	k. A.	0,845	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	89	21,17	-9,38 (2,03)	k. A.	0,217	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,342	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,933	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,296	(Dul 120 vs. Par)
Woche 9						
Plac	91	23,65	-6,90 (1,91)			
Dul 80 mg	85	21,37	-9,19 (1,99)	[-3; 7,57]	0,396	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	91	20,32	-10,24 (1,90)	[-1,84; 8,5]	0,206	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	88	19,76	-10,79 (1,96)	[-1,35; 9,13]	0,145	(Plac vs. Par)
				[-4,23; 6,32]	0,697	(Dul 80 vs. Dul 120)
				[-3,74; 6,95]	0,555	(Dul 80 vs. Par)
				[-4,67; 5,78]	0,834	(Dul 120 vs. Par)

(Fortsetzung)

Tabelle 136 (Fortsetzung): Studie HMAy-b – VAS, MMRM (ITT)

Perahia 2006b HMAy <b>b</b>	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p-Wert	Vergleiche
<b>Shoulder pain</b>						
Woche 2						
Plac	99	21,55	-2,45 (1,48)			
Dul 80 mg	91	22,10	-1,91 (1,55)	k. A.	0,794	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	101	24,84	0,84 (1,46)	k. A.	0,105	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	96	23,22	-0,79 (1,51)	k. A.	0,418	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,185	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,594	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,427	(Dul 120 vs. Par)
Woche 3						
Plac	97	21,35	-2,65 (1,58)			
Dul 80 mg	90	20,13	-3,87 (1,65)	k. A.	0,584	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	100	21,72	-2,28 (1,56)	k. A.	0,864	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	94	21,14	-2,87 (1,62)	k. A.	0,922	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,472	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,654	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,788	(Dul 120 vs. Par)
Woche 5						
Plac	97	20,35	-3,65 (1,64)			
Dul 80 mg	89	17,41	-6,60 (1,71)	k. A.	0,204	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	97	19,40	-4,60 (1,63)	k. A.	0,674	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	89	20,19	-3,82 (1,70)	k. A.	0,943	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,388	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,238	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,733	(Dul 120 vs. Par)
Woche 7						
Plac	94	19,41	-4,59 (1,94)			
Dul 80 mg	85	17,77	-6,23 (2,04)	k. A.	0,555	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	94	18,65	-5,35 (1,93)	k. A.	0,779	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	88	17,40	-6,61 (2,01)	k. A.	0,464	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,751	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,893	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,647	(Dul 120 vs. Par)
Woche 9						
Plac	91	18,70	-5,30 (1,73)			
Dul 80 mg	85	17,70	-6,31 (1,81)	[-3,82; 5,82]	0,683	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	91	17,63	-6,38 (1,73)	[-3,64; 5,79]	0,655	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	88	15,44	-8,57 (1,78)	[-1,52; 8,04]	0,180	(Plac vs. Par)
				[-4,74; 4,88]	0,977	(Dul 80 vs. Dul 120)
				[-2,61; 7,13]	0,362	(Dul 80 vs. Par)
				[-2,58; 6,96]	0,368	(Dul 120 vs. Par)

(Fortsetzung)

Tabelle 136 (Fortsetzung): Studie HMAY-b – VAS, MMRM (ITT)

Perahia 2006b HMAYb	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p-Wert	Vergleiche
<b>Interference with Daily Activities</b>						
Woche 2						
Plac	99	32,88	-2,44 (1,76)			
Dul 80 mg	91	33,09	-2,24 (1,84)	k. A.	0,934	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	101	35,25	-0,07 (1,74)	k. A.	0,325	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	96	34,26	-1,06 (1,79)	k. A.	0,571	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,378	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,637	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,684	(Dul 120 vs. Par)
Woche 3						
Plac	97	29,59	-5,73 (1,90)			
Dul 80 mg	90	30,19	-5,13 (1,98)	k. A.	0,823	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	100	31,50	-3,82 (1,87)	k. A.	0,464	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	94	31,15	-4,17 (1,94)	k. A.	0,556	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,623	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,723	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,894	(Dul 120 vs. Par)
Woche 5						
Plac	97	27,62	-7,71 (1,98)			
Dul 80 mg	89	28,13	-7,19 (2,07)	k. A.	0,855	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	97	28,52	-6,81 (1,97)	k. A.	0,743	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	89	30,37	-4,96 (2,06)	k. A.	0,325	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,890	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,433	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,507	(Dul 120 vs. Par)
Woche 7						
Plac	94	27,55	-7,78 (2,13)			
Dul 80 mg	85	24,02	-11,30 (2,24)	k. A.	0,245	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	94	29,12	-6,21 (2,12)	k. A.	0,595	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	88	25,13	-10,20 (2,21)	k. A.	0,421	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,092	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,720	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,184	(Dul 120 vs. Par)
Woche 9						
Plac	91	27,31	-8,02 (2,08)			
Dul 80 mg	85	22,91	-12,41 (2,17)	[-1,39;10,19]	0,136	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	91	24,81	-10,51 (2,08)	[-3,17; 8,17]	0,387	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	88	23,22	-12,11 (2,14)	[-1,66; 9,83]	0,162	(Plac vs. Par)
				[-7,68; 3,89]	0,519	(Dul 80 vs. Dul 120)
				[-6,16; 5,55]	0,918	(Dul 80 vs. Par)
				[-4,15; 7,33]	0,586	(Dul 120 vs. Par)

(Fortsetzung)

Tabelle 136 (Fortsetzung): Studie HMAy-b – VAS, MMRM (ITT)

Perahia 2006b HMAy <b>b</b>	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p-Wert	Vergleiche
<b>Pain while awake</b>						
Woche 2						
Plac	99	34,68	-1,64 (1,84)			
Dul 80 mg	91	31,64	-4,67 (1,92)	k. A.	0,241	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	101	34,62	-1,69 (1,81)	k. A.	0,983	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	96	33,56	-2,75 (1,87)	k. A.	0,662	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,245	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,461	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,675	(Dul 120 vs. Par)
Woche 3						
Plac	97	29,77	-6,54 (1,75)			
Dul 80 mg	90	27,33	-8,98 (1,82)	k. A.	0,322	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	100	29,43	-6,88 (1,72)	k. A.	0,888	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	94	29,47	-6,84 (1,78)	k. A.	0,903	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,388	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,386	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,986	(Dul 120 vs. Par)
Woche 5						
Plac	97	28,14	-8,17 (1,97)			
Dul 80 mg	89	25,47	-10,85 (2,06)	k. A.	0,338	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	97	27,01	-9,30 (1,96)	k. A.	0,679	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	89	29,62	-6,70 (2,05)	k. A.	0,595	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,578	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,143	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,347	(Dul 120 vs. Par)
Woche 7						
Plac	94	27,58	-8,73 (2,10)			
Dul 80 mg	85	23,72	-12,59 (2,20)	k. A.	0,196	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	94	25,56	-10,75 (2,09)	k. A.	0,487	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	88	24,39	-11,92 (2,17)	k. A.	0,281	(Plac vs. Par)
				k. A.	0,536	(Dul 80 vs. Dul 120)
				k. A.	0,824	(Dul 80 vs. Par)
				k. A.	0,692	(Dul 120 vs. Par)
Woche 9						
Plac	91	26,84	-9,48 (2,12)			
Dul 80 mg	85	22,64	-13,67 (2,21)	[-1,69;10,08]	0,162	(Plac vs. Dul 80)
Dul 120 mg	91	23,83	-12,49 (2,11)	[-2,75; 8,77]	0,305	(Plac vs. Dul 120)
Par 20 mg	88	24,06	-12,25 (2,17)	[-3,05; 8,6]	0,350	(Plac vs. Par)
				[-7,06; 4,68]	0,691	(Dul 80 vs. Dul 120)
				[-7,36; 4,52]	0,638	(Dul 80 vs. Par)
				[-6,05; 5,58]	0,937	(Dul 120 vs. Par)
Dul: Duloxetine; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures; N: Anzahl Patienten in Auswertung; Par: Paroxetin; Plac: Placebo; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analog Skala; vs.: versus						

Tabelle 137 Studie HMAy-b – VAS, ANCOVA

Perahia 2006b HMAy <b>b</b>	N	Werte zum Studienanfang			Werte zum Endpunkt			mittlere Änderung verglichen zu Studienanfang (Rohwerte)			mittlere Änderung verglichen zu Studien- anfang (adjustiert)	Gruppenunterschied (ANCOVA) Dul 80 – Placebo Dul 120 – Placebo Par 20 – Placebo Dul 120 – Dul 80 Dul 80 – Par 20 Dul 120 – Par 20		
		Mittelwert (SD)	Me- dian	Min; Max	Mittelwert (SD)	Me- dian	Min; Max	Mittelwert (SD)	Me- dian	Min; Max	LSMean (SE)	LS Mean	[95 %-KI]	p-Wert
Overall pain														
Plac	99	34,47 (26,58)	29,0	0; 94	26,92 (25,49)	21,0	0; 95	-7,56 (25,92)	-5,0	-77; 79	-6,20 (2,13)			
Dul 80	92	39,36 (25,87)	37,0	1; 96	23,86 (24,87)	14,5	0; 94	-15,50 (20,64)	-11,0	-76; 32	-13,97 (2,28)	-7,77	[-13,93; -1,60]	0,014
Dul 120	102	36,22 (25,93)	31,0	0; 99	26,91 (26,63)	21,0	0; 100	-9,30 (24,46)	-9,0	-73; 90	-11,67 (2,07)	-5,47	[-11,3; 0,37]	0,066
Par 20	96	35,49 (25,39)	32,0	0; 100	24,35 (22,08)	19,0	0; 85	-11,14 (24,29)	-9,0	-69; 63	-12,19 (2,21)	-5,99	[-12,03; 0,05]	0,052
												2,30	[-3,76; 8,37]	0,456
												-1,78	[-8,03; 4,47]	0,576
												0,52	[-5,44; 6,48]	0,863
Headache														
Plac	99	32,97 (29,53)	26,0	0; 94	24,95 (26,62)	16,0	0; 97	-8,02 (26,85)	-5,0	-77; 83	-7,76 (2,13)			
Dul 80	92	36,29 (27,63)	34,0	0; 98	23,11 (26,65)	12,5	0; 96	-13,18 (23,92)	-10,5	-79; 83	-10,70 (2,22)	-2,95	[-8,74; 2,85]	0,318
Dul 120	102	31,01 (27,72)	23,0	0; 100	24,32 (28,67)	10,5	0; 100	-6,69 (25,42)	-3,5	-90; 91	-7,79 (2,1)	-0,03	[-5,67; 5,61]	0,991
Par 20	96	30,21 (28,47)	22,0	0; 100	23,16 (22,93)	16,5	0; 84	-7,05 (26,07)	-4,5	-69; 70	-8,74 (2,18)	-0,98	[-6,71; 4,75]	0,737
												2,91	[-2,85; 8,67]	0,320
												-1,97	[-7,82; 3,89]	0,510
												0,95	[-4,73; 6,63]	0,743

(Fortsetzung)

Tabelle 137 (Fortsetzung): Studie HMAY-b – VAS, ANCOVA

Perahia 2006b HMAYb	Werte zum Studienanfang			Werte zum Endpunkt			mittlere Änderung verglichen zu Studienanfang (Rohwerte)			mittlere Änderung verglichen zu Studien- anfang (adjustiert)	Gruppenunterschied (ANCOVA)		
	N	Mittelwert (SD)	Me- dian Max	Mittelwert (SD)	Me- dian Max	Mittelwert (SD)	Me- dian Max	Mittelwert (SD)	Me- dian Max	LSMean (SE)	LS Mean	[95 %-KI]	p-Wert
Back pain													
Plac	99	28,01 (29,09)	16,0 0; 95	23,81 (26,67)	14,0 0; 96	-4,20 (24,84)	-1,0 -77; 72	-6,26 (1,88)					
Dul 80	92	32,12 (28,39)	24,0 0; 98	23,62 (26,04)	13,5 0; 98	-8,50 (18,90)	-6,0 -57; 33	-8,25 (1,95)	-1,98	[-7,09; 3,12]	0,446		
Dul 120	102	31,09 (27,41)	23,5 0; 99	22,68 (28,01)	10,0 0; 100	-8,41 (22,93)	-4,0 -97; 88	-9,16 (1,85)	-2,90	[-7,87; 2,07]	0,252		
Par 20	96	31,48 (27,24)	25,0 0; 100	21,98 (23,44)	13,0 0; 95	-9,50 (24,21)	-7,0 -70; 68	-10,09 (1,91)	-3,83	[-8,87; 1,21]	0,136		
									-0,92	[-5,97; 4,14]	0,721		
									1,85	[-3,29; 6,98]	0,479		
									0,93	[-4,07; 5,93]	0,714		
Shoulder pain													
Plac	99	22,92 (27,22)	11,0 0; 91	19,21 (25,54)	10,0 0; 96	-3,71 (20,70)	0,0 -68; 62	-4,86 (1,9)					
Dul 80	92	24,64 (26,77)	12,0 0; 96	19,11 (24,97)	7,5 0; 97	-5,53 (17,94)	-3,0 -51; 69	-4,57 (2,03)	0,30	[-5,17; 5,77]	0,915		
Dul 120	102	24,66 (25,46)	16,5 0; 93	20,10 (25,34)	10,0 0; 99	-4,56 (21,94)	0,0 -87; 97	-7,21 (1,86)	-2,35	[-7,56; 2,86]	0,376		
Par 20	96	25,28 (23,93)	21,0 0; 88	17,65 (20,58)	10,0 0; 84	-7,64 (21,24)	-5,0 -75; 68	-7,86 (1,98)	-2,99	[-8,39; 2,40]	0,276		
									-2,65	[-8,06; 2,77]	0,337		
									3,29	[-2,29; 8,87]	0,247		
									0,64	[-4,70; 5,98]	0,813		

(Fortsetzung)



Tabelle 137 (Fortsetzung): Studie HMAy-b – VAS, ANCOVA

Perahia 2006b HMAy <b>b</b>	Werte zum Studienanfang			Werte zum Endpunkt			mittlere Änderung verglichen zu Studienanfang (Rohwerte)			mittlere Änderung verglichen zu Studien- anfang (adjustiert)	Gruppenunterschied (ANCOVA)		
	N	Mittelwert (SD)	Me- dian Min; Max	Mittelwert (SD)	Me- dian Min; Max	Mittelwert (SD)	Me- dian Min; Max	LSMean (SE)	LS Mean	[95 %-KI]	p-Wert		
Interference with daily activities													
Plac	99	35,38 (28,02)	30,0 0; 100	28,09 (27,05)	20,0 0; 96	-7,29 (26,92)	-3,0 -79; 62	-5,96 (2,21)					
Dul 80	92	37,51 (27,56)	30,0 0; 97	24,75 (26,26)	15,5 0; 96	-12,76 (22,45)	-9,5 -79; 39	-11,40 (2,38)	-5,44	[-11,85; 0,96]	0,096		
Dul 120	102	36,12 (27,66)	29,5 0; 100	26,49 (28,55)	16,0 0; 100	-9,63 (26,08)	-6,0 -89; 92	-11,41 (2,16)	-5,46	[-11,54; 0,63]	0,079		
Par 20	96	34,55 (26,83)	29,0 0; 100	23,81 (22,48)	17,5 0; 88	-10,74 (24,22)	-9,5 -82; 80	-10,75 (2,31)	-4,79	[-11,09; 1,50]	0,135		
									-0,01	[-6,35; 6,32]	0,996		
									-0,65	[-7,18; 5,89]	0,845		
									-0,66	[-6,89; 5,56]	0,834		
Pain while awake													
Plac	99	32,92 (28,13)	25,0 0; 97	26,92 (27,61)	18,0 0; 98	-6,00 (26,37)	-3,0 -69; 68	-5,93 (2,29)					
Dul 80	92	38,49 (27,25)	36,5 0; 99	24,70 (25,85)	14,5 0; 96	-13,79 (21,09)	-11,0 -76; 38	-12,10 (2,46)	-6,17	[-12,81; 0,47]	0,069		
Dul 120	102	38,36 (31,94)	33,0 0; 100	26,72 (30,20)	13,0 0; 100	-11,65 (27,44)	-5,5 -94; 92	-13,84 (2,23)	-7,91	[-14,22; -1,61]	0,014		
Par 20	96	36,90 (27,74)	31,5 0; 100	25,60 (24,34)	19,5 0; 100	-11,29 (26,04)	-11,5 -68; 78	-11,09 (2,38)	-5,16	[-11,66; 1,35]	0,120		
									-1,74	[-8,26; 4,78]	0,60		
									-1,01	[-7,75; 5,72]	0,767		
									-2,76	[-9,18; 3,67]	0,399		

Dul: Duloxetine; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten in Auswertung; Par: Paroxetin; Plac: Placebo; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analog Skala; vs.: versus

**Studie HMBV-a**

Tabelle 138: Studie HMBV-a – VAS, MMRM (ITT)

Raskin 2007 HMBV-a	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p-Wert	Vergleiche
<b>Overall pain</b>						
Woche 1						
Plac	102	28,64	-3,18 (2,15)	k. A.	0,430	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	200	26,58	-5,24 (1,61)			
Woche 2						
Plac	96	29,78	-2,04 (2,32)	k. A.	0,152	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	191	25,74	-6,08 (1,72)			
Woche 4						
Plac	91	31,64	-0,18 (2,47)	k. A.	0,023	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	180	24,81	-7,01 (1,82)			
Woche 8						
Plac	84	30,94	-0,88 (2,68)	[-12,39; 0,41]	0,066	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	166	24,95	-6,87 (1,96)			
"main treatment effect": p = 0,036 "treatment-by-visit-interaction": p = 0,476						
<b>Headache</b>						
Woche 1						
Plac	102	13,72	0,61 (1,67)	k. A.	0,845	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	200	14,11	1,01 (1,23)			
Woche 2						
Plac	96	13,83	0,73 (1,73)	k. A.	0,887	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	191	14,13	1,03 (1,27)			
Woche 4						
Plac	91	15,37	2,27 (2,06)	k. A.	0,906	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	180	15,07	1,97 (1,51)			
Woche 8						
Plac	84	13,97	0,86 (2,04)	[-4,83; 4,96]	0,980	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	166	14,03	0,93 (1,50)			
"main treatment effect": p = 0,946 "treatment-by-visit-interaction": p = 0,991						

(Fortsetzung)

Tabelle 138 (Fortsetzung): Studie HMBV-a – VAS, MMRM (ITT)

Raskin 2007 HMBV-a	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p-Wert	Vergleiche
<b>Back pain</b>						
Woche 1						
Plac	102	20,25	-5,89 (1,79)	k. A.	0,336	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	200	22,34	-3,81 (1,34)			
Woche 2						
Plac	96	24,81	-1,34 (2,05)	k. A.	0,080	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	191	20,45	-5,70 (1,52)			
Woche 4						
Plac	91	26,04	-0,11 (2,35)	k. A.	0,029	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	180	19,79	-6,36 (1,72)			
Woche 8						
Plac	84	27,52	1,37 (2,37)	[-13,46; -2,13]	0,007	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	166	19,73	-6,42 (1,74)			
“main treatment effect”: p = 0,050 ”treatment-by-visit-interaction”: p = 0,002						
<b>Shoulder pain</b>						
Woche 1						
Plac	102	21,95	1,28 (1,78)	k. A.	0,026	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	199	17,13	-3,55 (1,33)			
Woche 2						
Plac	96	20,56	-0,12 (1,94)	k. A.	0,118	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	190	16,87	-3,81 (1,43)			
Woche 4						
Plac	91	21,91	1,23 (2,26)	k. A.	0,368	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	180	19,43	-1,24 (1,65)			
Woche 8						
Plac	84	18,72	-1,95 (2,35)	[-5,51; 5,78]	0,964	(Plac vs. Dul 60)
Dul 60 mg	166	18,85	-1,82 (1,72)			
“main treatment effect”: p = 0,158 ”treatment-by-visit-interaction”: p = 0,411						

(Fortsetzung)

Tabelle 138 (Fortsetzung): Studie HMBV-a – VAS, MMRM (ITT)

Raskin 2007 HMBV-a	N	LSMean	Änderung verglichen zu Studienbeginn LSmean (SE)	Gruppenunterschied		
				[95 %-KI]	p-Wert	Vergleiche
<b>Interference with daily activities</b>						
Woche 1						
Plac	102	24,66	-2,53 (2,14)			
Dul 60 mg	199	24,11	-3,07 (1,60)	k. A.	0,833	(Plac vs. Dul 60)
Woche 2						
Plac	96	27,03	-0,15 (2,26)			
Dul 60 mg	190	23,17	-4,02 (1,67)	k. A.	0,158	(Plac vs. Dul 60)
Woche 4						
Plac	91	26,71	-0,48 (2,30)			
Dul 60 mg	180	21,52	-5,67 (1,69)	k. A.	0,063	(Plac vs. Dul 60)
Woche 8						
Plac	84	27,82	0,64 (2,68)			
Dul 60 mg	166	22,30	-4,88 (1,96)	[-11,93; 0,89]	0,091	(Plac vs. Dul 60)
“main treatment effect”: p = 0,083 ”treatment-by-visit-interaction”: p = 0,421						
<b>Pain while awake</b>						
Woche 1						
Plac	102	34,60	-0,75 (2,38)			
Dul 60 mg	199	27,68	-7,67 (1,77)	k. A.	0,016	(Plac vs. Dul 60)
Woche 2						
Plac	96	37,56	2,21 (2,54)			
Dul 60 mg	190	27,03	-8,32 (1,89)	k. A.	p < 0,001	(Plac vs. Dul 60)
Woche 4						
Plac	91	37,81	2,47 (2,77)			
Dul 60 mg	180	28,14	-7,21 (2,04)	k. A.	0,004	(Plac vs. Dul 60)
Woche 8						
Plac	84	36,33	0,98 (2,94)			
Dul 60 mg	166	27,86	-7,49 (2,16)	[-15,48; -1,46]	0,018	(Plac vs. Dul 60)
“main treatment effect”: p = < 0,001 ”treatment-by-visit-interaction”: p = 0,640						
Dul: Duloxetine; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures; N: Anzahl Patienten in Auswertung; Plac: Placebo; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analog Skala; vs.: versus						

Tabelle 139: Studie HMBV-a – VAS, ANCOVA (ITT)

Raskin 2007 HMBV-a	N	Werte zum Studienanfang			Werte zum Endpunkt			mittlere Änderung verglichen zu Studienanfang (Rohwerte)			mittlere Änderung verglichen zu Studienanfang (adjustiert)		Gruppenunterschied (ANCOVA) Dul 60 – Placebo			
		Mittelwert (SD)	Me- dian	Min; Max	Mittelwert (SD)	Me- dian	Min; Max	Mittelwert (SD)	Me- dian	Min; Max	LSMean (SE)	LS Mean	[95 %-KI]	p- Wert		
Overall pain																
Plac	102	33,69 (28,59)	27,5	0; 99	31,69 (32,49)	18,0	0; 100	-2,00 (28,45)	0,0	-77; 96	-0,50 (2,57)					
Dul 60	201	30,50 (25,93)	27,0	0; 98	24,79 (26,42)	15,0	0; 100	-5,71 (28,14)	-2,0	-85; 95	-4,83 (1,95)	-4,34	[-10,41; 1,73]	0,161		
Headache																
Plac	102	12,99 (19,13)	4,5	0; 89	13,00 (22,64)	3,0	0; 93	0,01 (17,59)	0,0	-43; 67	0,66 (1,89)					
Dul 60	201	13,12 (20,68)	3,0	0; 94	12,97 (21,18)	3,0	0; 100	-0,15 (21,76)	0,0	-86; 84	1,43 (1,42)	0,77	[-3,66; 5,21]	0,731		
Back pain																
Plac	102	28,99 (29,30)	23,5	0; 100	28,68 (30,73)	17,0	0; 100	-0,31 (25,88)	0,0	-85; 64	1,41 (2,23)					
Dul 60	201	24,20 (27,54)	13,0	0; 97	18,28 (24,85)	5,0	0; 96	-5,93 (23,89)	-1,0	-90; 61	-5,72 (1,69)	-7,12	[-12,39; -1,86]	0,008		
Shoulder pain																
Plac	102	25,64 (31,53)	11,0	0; 100	23,00 (28,68)	10,0	0; 100	-2,64 (26,00)	0,0	-87; 80	-0,54 (2,24)					
Dul 60	201	18,13 (23,49)	7,0	0; 98	17,82 (25,13)	5,0	0; 100	-0,31 (23,74)	0,0	-80; 100	-1,11 (1,69)	-0,57	[-5,87; 4,73]	0,833		
Interference with daily activities																
Plac	102	30,59 (31,47)	20,5	0; 100	29,27 (33,21)	14,0	0; 100	-1,31 (29,34)	0,0	-95; 69	0,61 (2,52)					
Dul 60	201	25,50 (27,91)	15,0	0; 98	21,75 (27,28)	9,0	0; 100	-3,75 (26,24)	-1,0	-81; 85	-3,39 (1,91)	-3,99	[-9,94; 1,95]	0,187		
Pain while awake																
Plac	102	36,12 (32,58)	31,5	0; 100	36,11 (35,64)	24,5	0; 100	-0,01 (26,94)	0,0	-89; 86	0,99 (2,78)					
Dul 60	201	35,01 (31,08)	27,0	0; 100	27,27 (29,78)	15,0	0; 100	-7,74 (31,74)	-3,0	-100; 82	-6,36 (2,10)	-7,35	[-13,89; -0,81]	0,028		

Dul: Duloxetine; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten in Auswertung; Plac: Placebo; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analog Skala; vs.: versus

Tabelle 140: Studie HMBV-a – SF-36, ANCOVA (ITT)

Raskin 2007 HMBV-a	Werte zum Studienanfang			Werte zum Endpunkt			mittlere Änderung verglichen zu Studienanfang (Rohwerte)			mittlere Änderung verglichen zu Studienanfang (adjustiert)	Gruppenunterschied (ANCOVA) Dul– Placebo		
	N	Mittelwert (SD)	Me- dian Min; Max	Mittelwert (SD)	Me- dian Min; Max	Mittelwert (SD)	Me- dian Min; Max	Mittelwert (SD)	Me- dian Min; Max	LSMean (SE)	LS Mean	[95 %-KI]	p-Wert
Bodily pain													
Plac	100	52,24 (25,98)	42,0 0; 100	54,14 (26,41)	52,0 0; 100	1,90 (19,89)	0,0 -52; 59	0,97 (2,05)					
Dul 60	197	52,26 (24,21)	51,0 0; 100	61,03 (24,96)	62,0 10; 100	8,77 (22,71)	10,0 -72; 84	7,81 (1,55)	6,83	[2,01; 11,66]	0,006		

Dul: Duloxetine; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten in Auswertung; Plac: Placebo; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short-Form 36; vs.: versus

**Studie HMBC**

Tabelle 141: Studie HMBC – VAS, Rang-Varianzanalyse (ITT)

Perahia 2006a HMBC-b	N	Werte zum Studienanfang			Werte zum Endpunkt			mittlere Änderung verglichen zu Studienanfang (Rohwerte)				Gruppenunterschied Dul 60 – Placebo		
		Mittelwert (SD)	Me- dian	Min; Max	Mittelwert (SD)	Me- dian	Min; Max	Mittel- wert (SD)	Me- dian	Min; Max	Q1; Q3	LSMean	[95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup> für Median- Änderung
Overall pain														
Plac	137	17,68 (23,81)	7,0	0; 100	26,72 (26,19)	21,0	0; 100	k. A.	1,0	-53; 78	-4,0; 20,0			
Dul 60	132	15,80 (19,40)	9,0	0; 94	18,26 (22,75)	11,0	0; 89	k. A.	0,0	-72; 75	-3,0; 8,0	k. A.	k. A.	0,101
Headache														
Plac	137	11,78 (19,43)	2,0	0; 93	23,13 (25,98)	11,0	0; 100	k. A.	1,0	-63; 100	-1,0; 24,0			
Dul 60	132	10,61 (16,79)	3,0	0; 98	12,52 (19,97)	3,0	0; 95	k. A.	0,0	-98; 95	-4,5; 6,0	k. A.	k. A.	0,002
Back pain														
Plac	137	14,31 (23,24)	3,0	0; 97	23,13 (27,88)	9,0	0; 100	k. A.	0,0	-45; 92	-1,0; 21,0			
Dul 60	132	13,25 (19,48)	3,0	0; 93	14,87 (23,54)	2,5	0; 91	k. A.	0,0	-62; 77	-4,5; 5,0	k. A.	k. A.	0,018
Shoulder pain														
Plac	137	10,93 (20,75)	0,0	0; 96	18,99 (25,77)	4,0	0; 99	k. A.	0,0	-67; 88	0,0; 14,0			
Dul 60	132	11,48 (19,55)	2,0	0; 90	11,28 (18,92)	2,0	0; 89	k. A.	0,0	-79; 55	-4,0; 2,0	k. A.	k. A.	p < 0,001
Interference with daily activities														
Plac	137	12,97 (21,84)	3,0	0; 91	26,35 (27,90)	15,0	0; 100	k. A.	6,0	-57; 90	0,0; 21,0			
Dul 60	132	12,67 (20,93)	2,5	0; 87	17,35 (23,75)	4,5	0; 91	k. A.	0,0	-81; 67	-1,0; 12,5	k. A.	k. A.	0,002
Pain while awake														
Plac	137	18,57 (26,04)	6,0	0; 100	32,96 (32,01)	28,0	0; 100	k. A.	5,0	-91; 100	-1,0; 28,0			
Dul 60	132	20,23 (25,73)	7,0	0; 100	24,36 (27,84)	12,0	0; 100	k. A.	0,0	-61; 82	-6,5; 15,5	k. A.	k. A.	0,003

a: p-Wert aus "rank transformed analysis of the change."  
Dul: Duloxetine; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten in Auswertung; Plac: Placebo; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analog Skala; vs.: versus

Tabelle 142: Methodik der Auswertung der Endpunkte zum Schmerz (Studien mit Duloxetin)

Studie	Zielgrößen	Statistische Tests	Erhebungszeitpunkte	Vergleiche
HMCB Brannan 2005	-BPI <i>severity and interference scales (pain severity Items: average pain, worst pain, least pain, pain right now und pain interference Items: activity, mood, sleep, work life)</i> : Änderung zwischen Studienbeginn und der letzten Visite  -VAS (6 Subskalen): <i>overall pain, headache, back pain, shoulder pain, interference with daily activities, proportion of the day with pain</i> ; Änderung zwischen Studienbeginn und der letzten Visite	Angaben im Studienprotokoll:  Primäres Ziel: Vergleich zwischen Duloxetin 60 mg und Placebo für BPI <i>average pain</i> (Item 3, Änderung zwischen Studienbeginn und der letzten Visite)  Test primäres Ziel: ITT, MMRM  Sekundäre Ziele: BPI <i>severity and interference subscores</i> ; VAS <i>pain scores</i>  Test sekundäre Ziele: ITT, MMRM	Studienbeginn (Woche 0, Visite 2) und alle folgenden Visiten (Woche 1, 2, 3, 5, 7, [8; 9]) – unklar, ob die Skalen bei jeder Visite erhoben wurden	Dul 60 – Par 20

(Fortsetzung)



Tabelle 142 (Fortsetzung): Methodik der Auswertung der Endpunkte zum Schmerz (Studien mit Duloxetin)

Studie	Zielgrößen	Statistische Tests	Erhebungszeitpunkte	Vergleiche
HMDH Brecht 2007	<p>- BPI-SF <i>pain severity</i> Items (4 Items) primär: Item 5 (<i>average pain severity</i>) Änderung zwischen Studienbeginn und letzter Visite (über 8 Wochen Behandlung); sekundär: für Item 5 und für die anderen <i>pain severity</i> Items (<i>worst pain, least pain, current pain</i>): Änderung zwischen Studienbeginn und Visiten 3-8;</p> <p>- BPI-SF <i>pain interference</i> (7 Items); alle <i>pain interference</i> Items sowie für einen Mittelwert der <i>pain interference</i> Items: Änderung zwischen Studienbeginn und Visiten 3-8</p> <p>-<i>average pain response rate</i> an Visite 4 und 8 (Response: BPI-Reduktion <math>\geq 30\%</math> von Studienanfang)</p> <p>- <i>Time to sustained response</i> für <i>average pain</i> (durchgehende Response bis zu Visite 8)</p> <p>-AUC für BPI-SF <i>average pain</i> Score über 8 Wochen Behandlung</p> <p>-Anzahl und Häufigkeit der Hauptlokalisationen akuten Schmerzes (BPI-SF Item 2, <i>body diagram</i>) des akuten Schmerzes bei Visite 3-8 (rein deskriptive Analyse)</p>	<p>Primäres Ziel: Vergleich zwischen Duloxetin 60 mg und Placebo für BPI-SF <i>average pain of the last 24 hours</i> (Item 5, Änderung zwischen Studienbeginn und den 8 Wochen Behandlung)</p> <p>Test primäres Ziel: <i>Full Analysis Set</i>, MMRM (mit allen Beobachtungen aller Visiten nach Studienbeginn über 8 Wochen Behandlung)</p> <p>Sekundäre Ziele: siehe Zielgrößen</p> <p>Tests sekundäre Ziele: <i>Full Analysis Set</i> und <i>Per Protocol Set</i></p> <p>- MMRM für BPI-SF <i>average pain</i> sowie die anderen Schmerz-Items (Items 3, 4, 6): Änderung zwischen Studienbeginn und Endpunkt nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>- ANCOVA (LOCF, mit Behandlung, Zentrum und Wert zu Studienbeginn) für AUC, Änderung des <i>average pain</i> zwischen Studienbeginn und Endpunkt (Woche 8); BPI Item 9 und Item 8; bei Nichterfüllung der Annahmen für das ANCOVA-Modell sollte der Wilcoxon- oder Kruskal-Wallis Rangsummentest verwendet werden</p> <p>- Cochran-Mantel-Haenszel für Responders and Woche 4 (LOCF) und Woche 8 (LOCF)</p> <p>- Kaplan-Meier-Analyse mit Log-Rank-Test für <i>time to sustained response</i></p> <p>Änderungen des Protokolls vor Entblindung: -<i>pain interference</i> Subskala-Items: Änderungen des gemeinsamen Mittelwerts aller Items zwischen Studienbeginn und der Visite 8 (Abweichung zum Protokoll, die im Analyseplan spezifiziert wurde; im Protokoll wurde die separate Analyse aller Einzelitems geplant)</p>	Studienbeginn (Woche 0, Visite 2) und alle folgenden Visiten (Woche 1 [Visite 3 usw.], 2, 3, 4, 6, 8)	Dul 60 – Placebo

(Fortsetzung)

Tabelle 142 (Fortsetzung): Methodik der Auswertung der Endpunkte zum Schmerz (Studien mit Duloxetin)

Studie	Zielgrößen	Statistische Tests	Erhebungszeitpunkte	Vergleiche
HMBH-b Detke 2002a	VAS – zu jeder der folgenden Subskalen: <i>overall pain, headache, back pain, shoulder pain, interference with daily activities, pain while awake:</i> - Werte zu allen Visiten nach Studienbeginn - Änderung zwischen Studienbeginn und der letzten Visite	primäres Ziel: keine Zielgröße zum Schmerz sekundäre Ziele: siehe Zielgrößen Tests sekundäre Ziele: ITT - MMRM auf Basis der Werte an allen Visiten nach Studienbeginn - ANCOVA für Änderung zwischen Studienbeginn und letzter Visite (LOCF)	Studienbeginn und alle Visiten nach Studienbeginn (Woche 0 [Randomisierung, Visite 2 usw.], 1, 2, 3, 5, 7, 9)	Dul 60 – Placebo
HMBH-a Detke 2002b	VAS – zu jeder der folgenden Subskalen: <i>overall pain, headache, back pain, shoulder pain, interference with daily activities, pain while awake:</i> - Werte zu allen Visiten nach Studienbeginn - Änderung zwischen Studienbeginn und der letzten Visite	primäres Ziel: keine Zielgröße zum Schmerz sekundäre Ziele: siehe Zielgrößen Tests sekundäre Ziele: ITT - MMRM auf Basis der Werte an allen Visiten nach Studienbeginn - ANCOVA für Änderung zwischen Studienbeginn und letzter Visite (LOCF)	Studienbeginn und alle Visiten nach Studienbeginn (Woche 0 [Randomisierung, Visite 2 usw.], 1, 2, 3, 5, 7, 9)	Dul 60 – Placebo
HMCV Lee 2007	VAS – zu jeder der folgenden Subskalen: <i>overall pain, headache, back pain, shoulder pain, interference with daily activities, pain while awake:</i> - Werte zu allen Visiten nach Studienbeginn - Änderung zwischen Studienbeginn und der letzten Visite	primäres Ziel: keine Zielgröße zum Schmerz sekundäre Ziele: siehe Zielgrößen Tests sekundäre Ziele: ITT - MMRM auf Basis der Werte an allen Visiten nach Studienbeginn - ANCOVA für Änderung zwischen Studienbeginn und letzter Visite (LOCF)	Studienbeginn und alle Visiten nach Studienbeginn (Woche 0 [Randomisierung, Visite 2 usw.], 1, 2, 4, 6, 8)	Dul 60 – Par 20

(Fortsetzung)

Tabelle 142 (Fortsetzung): Methodik der Auswertung der Endpunkte zum Schmerz (Studien mit Duloxetin)

Studie	Zielgrößen	Statistische Tests	Erhebungszeitpunkte	Vergleiche
HMAY-a Detke 2004	VAS – zu jeder der folgenden Subskalen: <i>overall pain, headache, back pain, shoulder pain, interference with daily activities, pain while awake:</i> - Werte zu allen Visiten nach Studienbeginn (Aktuphase) - Änderung zwischen Studienbeginn und der letzten Visite	primäres Ziel: keine Zielgröße zum Schmerz sekundäre Ziele: siehe Zielgrößen Tests sekundäre Ziele: alle randomisierten Patienten - MMRM auf Basis der Werte an allen Visiten nach Studienbeginn - ANCOVA für Änderung zwischen Studienbeginn und letzter Visite (LOCF)	Akutphase: Studienbeginn und alle Visiten nach Studienbeginn (Woche 1 [Randomisierung, Visite 3 usw.], 2, 3, 5, 7, 9) Erhaltungsphase: Woche 21, 33 (Patients who completed the acute treatment phase and appeared to benefit from treatment); nicht analysiert	Plac vs. Dul 80 Plac vs. Dul 120 (primärer Vergleich) Plac vs. Par Dul 80 vs. Dul 120 Dul 80 vs. Par Dul 120 vs. Par Vergleiche Dul-Plac für Studie HMAY-a und HMAY-b separat; für Par – Vergleiche gepoolte Analyse
HMAT-b Goldstein 2004	VAS – zu jeder der folgenden Subskalen: <i>overall pain, headache, back pain, shoulder pain, interference with daily activities, pain while awake:</i> - Werte zu allen Visiten nach Studienbeginn - Änderung zwischen Studienbeginn und der letzten Visite	primäres Ziel: keine Zielgröße zum Schmerz sekundäre Ziele: siehe Zielgrößen Tests sekundäre Ziele: alle randomisierten Patienten - MMRM auf Basis der Werte an allen Visiten nach Studienbeginn - ANCOVA für Änderung zwischen Studienbeginn und letzter Visite (LOCF)	Studienbeginn und alle Visiten nach Studienbeginn (Woche 1 [Randomisierung, Visite 3 usw.], 2, 3, 5, 7, 9)	Plac-Dul 40 (primärer Vergleich) Plac-Dul 80 Plac-Par Dul 40-Dul 80 Dul 40- Par Dul 80- Par Vergleiche Dul-Plac für Studie HMAT-a und HMAT-b separat; für Par – Vergleiche gepoolte Analyse

(Fortsetzung)

Tabelle 142 (Fortsetzung): Methodik der Auswertung der Endpunkte zum Schmerz (Studien mit Duloxetin)

Studie	Zielgrößen	Statistische Tests	Erhebungszeitpunkte	Vergleiche
HMAT-a (unpubliziert, nur verkürzter Bericht)	VAS – zu jeder der folgenden Subskalen: <i>overall pain, headache, back pain, shoulder pain, interference with daily activities, pain while awake:</i> - Werte zu allen Visiten nach Studienbeginn - Änderung zwischen Studienbeginn und der letzten Visite	primäres Ziel: keine Zielgröße zum Schmerz sekundäre Ziele: siehe Zielgrößen Tests sekundäre Ziele: alle randomisierten Patienten - MMRM auf Basis der Werte an allen Visiten nach Studienbeginn - ANCOVA für Änderung zwischen Studienbeginn und letzter Visite (LOCF)	Studienbeginn und alle Visiten nach Studienbeginn (Woche 1 [Randomisierung, Visite 2 usw.], 2, 3, 5, 7, 9)	Plac-Dul 40 (primärer Vergleich) Plac-Dul 80 Plac-Par Dul 40-Dul 80 Dul 40- Par Dul 80- Par Vergleiche Dul-Plac für Studie HMAT-a und HMAT-b separat; für Par – Vergleiche gepoolte Analyse
HMAY-b Perahia 2006b	VAS – zu jeder der folgenden Subskalen: <i>overall pain, headache, back pain, shoulder pain, interference with daily activities, pain while awake:</i> - Werte zu allen Visiten nach Studienbeginn (Aktuphase) - Änderung zwischen Studienbeginn und der letzten Visite	primäres Ziel: keine Zielgröße zum Schmerz sekundäre Ziele: siehe Zielgrößen Tests sekundäre Ziele: alle randomisierten Patienten - MMRM auf Basis der Werte an allen Visiten nach Studienbeginn - ANCOVA für Änderung zwischen Studienbeginn und letzter Visite (LOCF)	Akutphase: Studienbeginn und alle Visiten nach Studienbeginn (Woche 1 [Randomisierung, Visite 3 usw.], 2, 3, 5, 7, 9) Erhaltungsphase: Woche 21, 33 ( <i>Patients who completed the acute treatment phase and appeared to benefit from treatment</i> ); nicht analysiert	Plac vs. Dul 80 Plac vs. Dul 120 (primärer Vergleich) Plac vs. Par Dul 80 vs. Dul 120 Dul 80 vs. Par Dul 120 vs. Par Vergleiche Dul-Plac für Studie HMAY-a und HMAY-b separat; für Par – Vergleiche gepoolte Analyse

(Fortsetzung)

Tabelle 142 (Fortsetzung): Methodik der Auswertung der Endpunkte zum Schmerz (Studien mit Duloxetin)

Studie	Zielgrößen	Statistische Tests	Erhebungszeitpunkte	Vergleiche
HMBV-a Raskin 2007	<p>VAS – zu jeder der folgenden Subskalen: <i>overall pain, headache, back pain, shoulder pain, interference with daily activities, pain while awake:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Werte zu allen Visiten nach Studienbeginn (Aktuphase)</li> <li>- Änderung zwischen Studienbeginn und der letzten Visite</li> </ul> <p>SF-36 (<i>bodily pain</i> Subskala):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Änderung zwischen Screening und der letzten Visite</li> </ul>	<p>primäres Ziel: keine Zielgröße zum Schmerz sekundäre Ziele: siehe Zielgrößen</p> <p>Tests sekundäre Ziele: ITT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MMRM auf Basis der Werte an allen Visiten nach Studienbeginn (VAS); <i>principal analysis</i> war der <i>main effect of treatment</i>; die <i>treatment-by-visit-interaction</i> und der Vergleich der Behandlungen an Visite 7 waren sekundär</li> <li>- ANCOVA für Änderung zwischen Studienbeginn und letzter Visite (LOCF) (VAS, SF-36)</li> <li>- die VAS-Scores waren nicht normalverteilt, wenn das der Fall war, sollten geeignete Adjustierungen der Analysemethoden vorgenommen werden (z.B. die Verwendung von Rängen der Daten)</li> </ul>	<p>VAS: Studienbeginn und alle Visiten nach Studienbeginn (Woche 1 [Randomisierung, Visite 3 usw.], 2, 3, 5, 7, 9)</p> <p>SF-36: Bei Screening (Woche 0, Visite 2) und Studienende (Woche 9)</p>	Dul 60 – Placebo
HMBC-b Perahia 2006a	<p>- VAS – zu jeder der folgenden Subskalen: <i>overall pain, headache, back pain, shoulder pain, interference with daily activities, pain while awake:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Werte zu allen Visiten nach Studienbeginn (Akutphase)</li> </ul>	<p>Statistische Tests nur für die Erhaltungsphase</p> <p>primäres Ziel: keine Zielgröße zum Schmerz sekundäre Ziele: siehe Zielgrößen</p> <p>Tests sekundäre Ziele: ITT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MMRM auf Basis der Werte an allen Visiten nach Studienbeginn</li> <li>- ANCOVA für Änderung zwischen Studienbeginn und letzter Visite (LOCF)</li> <li>- ANOVA für Räng der Änderung zwischen Studienbeginn und letzter Visite (Begründung: Daten nicht normalverteilt)</li> <li>- Durchgeführt: <i>Rank-transformed median change analysis</i> (Begründung: Frühere Studien haben gezeigt, dass die VAS-Scores nicht normalverteilt sind. Die Ergebnisse der MMRM und der ANCOVA für die Schmerzdaten sind deshalb ggf. nicht valide, weil sie normalverteilte Daten benötigen.)</li> </ul>	<p>- Akutphase: open, Dul 60 (12W)</p> <p>- <i>Continuation Phase</i> (doppelblind Dul 60-Plc): Woche 12 (Randomisierung, Visite 8), 13, 14, 16, 18, 22, 26, 30, 34, 38</p> <p>- <i>Rescue-Phase</i> (Pat. mit Rückfall): W 1, 2, 4, 8, 12</p>	Continuation-Phase: Dul 60 – Placebo

**Anhang E – Ergebnisparameter und Messinstrumente**

Ergebnisparameter und Messinstrumente, die in den ausgewerteten Studien verwendet und für diesen Bericht berücksichtigt wurden.

Zielgröße / Instrument	Erläuterung / Kommentar
<b>Depression</b>	
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale (auch als HDRS oder HDS abgekürzt)	Depressions-Fremdbeurteilungsskala Die ursprüngliche Skala besteht aus 17 Items und wurde zur Messung des Schweregrades einer Depression bei Patienten mit einer feststehenden Diagnose einer Depression entwickelt. Die aktuell am meisten verwendete Version ist die 21-Item-Version, auf der 11 Items mit 2-Punkt- (3-stufig) und 10 Items mit 4-Punkt-Skalen (5-stufig) kodiert werden. Es sind aber mindestens 11 publizierte Versionen bekannt, deren Itemspannweite zwischen 14 und 36 liegt. Sie ist kein diagnostisches Instrument. Die Skala kommt im Rahmen eines halbstrukturierten klinischen Interviews zur Anwendung. Sie ist derzeit noch Standard in der Beurteilung der Wirkung von Antidepressiva in Studien. Die multidimensionale Skala ist ausführlich psychometrisch untersucht. Sie wird als reliabel und valide beschrieben. [77]
MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale	Depressions-Fremdbeurteilungsskala Die MADRS wurde aus der 65-Item-Comprehensive Psychopathological Rating Scale (CPRS) entwickelt, primär mit dem Ziel Veränderungen unter Behandlung präzise abzubilden. Die Skala umfasst 10 Items, die jeweils mit 6-Punkt-Skalen (7-stufig) kodiert werden. Sie wurde als unidimensionale Skala entwickelt und erfasst die Kernsymptome der Depression. Sie ist kein diagnostisches Instrument. Die Skala kommt im Rahmen eines halbstrukturierten klinischen Interviews zur Anwendung. Sie wird hauptsächlich in der Beurteilung der Wirkung von Antidepressiva in Studien angewendet. Es gibt Hinweise auf eine mehrdimensionale Struktur der Skala. Sie wird als reliabel und valide beschrieben. [77]
CGI: Clinical Global Impressions	Fremdbeurteilungsskala zum klinischen Globalurteil Die Clinical Global Impressions Skalen bestehen aus 3 Items, die den Erfolg psychopharmakologischer Behandlungen durch ein globales Urteil eines Klinikern erfassen sollen. Item 1 erfasst den Schweregrad der Krankheit, Item 2 erfasst die Zustandsänderung seit Beginn der Studie, Item 3 dient der Abschätzung des therapeutischen Effekts, bereinigt um unerwünschte Wirkungen der Behandlung. In Bezug auf die zahlreichen modifizierten Versionen sind verschiedene Anpassungen u. a. zur Präzisierung von Item 2 und zur Anwendung in bestimmten Indikationen zu nennen. Insgesamt erscheinen Angaben zur Reliabilität und Validität vielfältig. [77]
<b>Angst</b>	
HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale	Selbstbeurteilungsskala zu Angst und Depressivität Die Hospital Anxiety and Depression Scale wurde spezifisch für somatisch erkrankte Patienten zur Erkennung und Screening von Depression und Angst entwickelt. Die zweidimensionale Skala umfasst 14 Selbstbeschreibungsaussagen, die jeweils auf einer 3-Punkt-Skala (4-stufig) beantwortet werden (jeweils 7 zu Depressivität bzw. Angst). Sie ist kein diagnostisches Instrument. Die Skala wird als reliabel und valide beschrieben. [77]
HAMA: Hamilton Anxiety (Rating) Scale (auch als HARS oder HAS abgekürzt)	Angst-Fremdbeurteilungsskala Die Skala besteht aus 14 Items, die jeweils mit 4-Punkt-Skalen (5-stufig) kodiert werden. Sie ist kein diagnostisches Instrument. Die Skala kommt im Rahmen eines halbstrukturierten klinischen Interviews zur Anwendung. Die HAMA misst gesamte Angst, ängstliche Erregung, psychischen Stress und somatische Ängstlichkeit (somatische Beschwerden bei Angstsymptomen). Sie wird

<b>Zielgröße / Instrument</b>	<b>Erläuterung / Kommentar</b>
	verwendet, um den Schweregrad der Angst zu messen. Die Skala wird als reliabel und valide beschrieben. [77]
BSA: Brief Scale for Anxiety	Interview-Skala Die Brief Scale for Anxiety ist eine Modifikation der Comprehensive Psychopathological Rating Scale zur Erfassung ängstlicher Symptome. Sie umfasst 10 Items, die auf einer 7-Punkt-Skala erfasst werden und bildet die wichtigsten Symptome der Angst ab. Limitierte psychometrische Daten sind vorhanden. [201]
COVI: Covi Anxiety Scale	Angst-Fremdbeurteilungs-Skala Die Covi Anxiety Scale ist eine dreidimensionale Skala, die aus 3 Items besteht, welche jeweils auf einer 5-Punkt-Skala beantwortet werden. Sie misst den Schweregrad von Angstsymptomen. Die 3 Dimensionen umfassen: verbale Angaben (Patient fühlt sich nervös etc.), Verhalten (Patient sieht verängstigt aus etc.) und somatische Symptome (Zittern, Schwitzen etc.). Limitierte psychometrische Daten sind vorhanden. [202]
<b>Schmerz</b>	
VAS: Visuelle Analog-Skala	Selbstbeurteilungsskala zu Schmerz Die Schmerz-Version der Visuellen Analog-Skala (VAS) misst das Ausmaß / die Intensität des Schmerzes (gelegentlich auch andere Ausprägungen von Schmerz, wie Schmerzentlastung, -leiden) in der Einschätzung eines Patienten auf einem Kontinuum zwischen 0 (kein Schmerz) und 100 (extremer Schmerz). Sie wird vom Patienten auf einer visualisierten horizontalen Linie aufgetragen. Die Skala wurde an unterschiedlichen Patientenkollektiven validiert. [203]
BPI: Brief Pain Inventory	Selbstbeurteilungsskala zu Schmerz Der Brief Pain Inventory wurde initial entwickelt, um Schmerzsymptome bei Krebspatienten zu erfassen. Der BPI misst sowohl die Intensität des Schmerzes als auch die Reaktion und Auswirkung auf das Leben des Betroffenen. Er zielt auch auf die Vorstellungen des Patienten bezüglich Möglichkeiten der Erleichterung, Schmerzqualität und -ursachen. Die Reliabilität und Validität des BPI wurde in verschiedenen Kulturen nachgewiesen. [203]
<b>Energie</b>	
MEI: Motivation and Energy Inventory	Selbstbeurteilungsskala zu Motivation und Energie Der Motivation and Energy Inventory wurde entwickelt um mentale, physische Energie und soziale Motivation zu messen. Die 3 Komponenten werden anhand von 30 Items, die 5, 6 oder 7-stufig kodiert werden, gemessen. Die Skala wird als reliabel und valide beschrieben. [204]
<b>Kognition</b>	
MMSE: Mini-Mental State Examination	Interviewskala zu Kognition Die Mini-Mental State Examination ist ein Screening-Instrument um die kognitive Funktion eines Patienten einzuschätzen, nicht um Demenz zu diagnostizieren. Die Anforderungen der 11-Item-Version können in 7 Kategorien eingeteilt werden: Örtliche und zeitliche Orientierung, Erfassungsgabe, Aufmerksamkeit und Konzentration, Erinnerung, Sprache und visuelle Konstruktion. Es werden verschiedene Punkte vergeben, der Score wird summiert, je höher, desto besser die kognitive Funktion. Daten zu Gütekriterien sind zahlreich, die Skala wird als reliabel und valide beschrieben. [203]
d2-Test Aufmerksamkeit / Konzentration	Performancetest zu Konzentration und Aufmerksamkeit Der Test d2 (Aufmerksamkeits-Belastungs-Test) ist ein psychologischer Test mit Papier und Bleistift zur Bewertung der Aufmerksamkeit (Konzentration). Der Test besteht aus den Buchstaben d und p, welche in 14 Reihen zu je 47 Zeichen angeordnet

Zielgröße / Instrument	Erläuterung / Kommentar
	sind und oben und / oder unten mit 1 bis 4 Strichen markiert sind. Die Aufgabe des Probanden besteht darin, in jeder Reihe innerhalb von 20 Sekunden möglichst viele der mit 2 Strichen markierten d durchzustreichen und dabei weder Auslassungs- noch Verwechslungsfehler zu produzieren. Für die Auswertung des Tests gibt es verschiedene Messwerte: Gesamtzahl aller bearbeiteten Zeichen, Fehlerrohwert (zu Unrecht nicht durchgestrichene Zeichen und zu Unrecht durchgestrichene Zeichen), Fehlerprozentwert, Gesamtleistung (fehlerkorrigierte Leistungsmenge), Konzentrationsleistungswert etc. Die Skala wird als reliabel und valide beschrieben. [205]
CFQ: Cognitive Failures Questionnaire	Selbstbeurteilungsskala zu kognitiven Fehlern Der Cognitive Failures Questionnaire besteht aus 25 Items, die auf einer 4-Punkte-Skala (5-stufig) kodiert werden. Der Fragebogen enthält dabei Fragen zu alltäglichen kognitiven Fehlern (Vergessen von Namen, Einkäufen, Verlegen der Zeitung etc.). Die Skala wird als reliabel und valide beschrieben. [206]
<b>Schlaf</b>	
Clinical Interview-Sleep Section	Interviewskala mit Unterfaktor zu Schlaf Die Gesamtskala stellt eine Interviewskala für Depression und gemischte neurotische Störungen dar. Sie enthält 36 Items, die, bis auf einen (4-Punkt), auf einer 7-Punkt-Skala kodiert werden. Zwei Subscores sind beschrieben: Depression und Ängstlichkeit, jedoch werden auch die Einzelitems als separate Endpunkte beschrieben sowie eine 6-Faktoren-Aufteilung genannt: Depression, Ängstlichkeit, Appetitveränderungen, Insomnia, Selbstmitleid und Feindseeligkeit, Agitation. Der Faktor Insomnia umfasst: Ein- und Durchschlafstörungen, verzögerten Schlaf und erhöhten Schlaf. Separate Gütekriterien für diesen Faktor (seine Unterfaktoren) sind berichtet. [207]
PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index	Selbstbeurteilungsskala zur Schlafqualität Der Pittsburgh Sleep Quality Index wurde als Skala zur Erfassung der Schlafqualität im letzten Monat (primär bei Schlafgestörten) sowie zur Differenzierung zwischen gut und schlecht Schlafenden entwickelt. Er besteht aus 19 Items (+5 Items die von einem Bettnachbar beantwortet werden können), die zum Großteil auf einer 4-Punkte-Likert-Skala kodiert werden und 7 Dimensionen der Schlafqualität abbilden. Die Skala wird als reliabel und valide beschrieben. [203]
<b>Sexuelle Dysfunktion</b>	
ASEX: Arizona Sexual Experiences Scale	Selbst- oder Fremdbeurteilungsskala zu sexueller Dysfunktion Die Arizona Sexual Experiences Scale wurde zur Erfassung sexueller Dysfunktion bei psychiatrischen Patienten, besonders zur Evaluation medikamenteninduzierter Veränderungen, entwickelt. Sie umfasst 5 Items, die auf einer Likert-Skala mit 6 Ausprägungen beantwortet werden. Die 5 Faktoren (Sexualtrieb, Erregung, Erektionsfähigkeit / Lubrikation, Orgasmusfähigkeit, Befriedigung durch den Orgasmus) sollen die Kernelemente sexueller Funktionsfähigkeit abbilden. Die Fragen sind mit einer Ausnahme (Frage 3, in der Erektions- bzw. vaginale Störungen erfasst werden) für Männer und Frauen gleich. Die Reliabilität und Validität werden beschrieben. [203]
CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire	Interviewskala zu sexueller Dysfunktion Der Changes in Sexual Functioning Questionnaire wurde zur Erfassung sexueller Funktionsänderungen bei depressiven Patienten bzw. durch antidepressive Behandlung entwickelt. Es handelt sich um ein 35-Item-Interview, die Kodierung erfolgt dabei auf 5-Punkt-Likert-Skalen. Eine 14-Item-geschlechtsspezifische-Selbstbeurteilungsversion existiert ebenfalls. Die Skala besteht aus 5 Faktoren (Häufigkeit sexuellen Verlangens, sexuelles Interesse, sexuelles Vergnügen, sexuelle Erregung, Orgasmus) und wird als reliabel und valide beschrieben. [203]



Zielgröße / Instrument	Erläuterung / Kommentar
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
SF-36: Short Form 36	Selbstbeurteilungsskala zu Lebensqualität Aus 35 der insgesamt 36 Items der Skala werden die 8 Skalen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperliche Schmerzen“, „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“ gebildet. Ein Item „Veränderung des Gesundheitszustandes im Vergleich zum letzten Jahr“ wird separat gewertet. Zusätzlich können 2 Faktorenscores („körperliche Gesundheit, „psychische Gesundheit“) gebildet werden. Als Unterformen des SF-36 sind SF-12 und SF-6D sowie Fassungen als Interviewform oder zur Fremdbeurteilung zu nennen. Es wird eine zweidimensionale Struktur (psychische und körperliche Komponente) beschrieben. Die Reliabilität und Validität sind beschrieben. Hierbei liegt der Schwerpunkt der inhaltlichen Validität auf dem Konstrukt der subjektiven Gesundheit. [77]
EQ-5D: EuroQOL	Selbstbeurteilungsskala zu Lebensqualität Der EuroQOL umfasst 5 Faktoren: Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Aktivitäten, Schmerz / Unbehagen, Ängstlichkeit / Depression, die jeweils auf einer 3-Punkte-Likert-Skala kodiert werden. Außerdem enthält der Fragebogen eine Visuelle Analog Skala zum Gesundheitsstatus. Daten zu Gütekriterien sind vorhanden.[208]
QLDS: Quality of Life in Depression Scale	Selbstbeurteilungsskala zu Lebensqualität Die Quality of Life in Depression Scale wurde spezifisch als ein Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei der Depression entwickelt. Sie umfasst 34 Items, die jeweils mit „trifft zu / trifft nicht zu“ beantwortet werden. Die Skala wird als reliabel und valide beschrieben. [170]
Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire	Selbstbeurteilungsskala zu Lebensqualität Der Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire misst das Ausmaß der Zufriedenheit und Freude in verschiedenen Lebens- und Funktionsbereichen. Die Langform umfasst 60 Items (die Kurzform 16), welche auf einer 5-Punkte-Likert-Skala kodiert werden. Sie besteht aus 5 Subskalen (Physische Gesundheit, Subjektive Gefühle, Freizeitaktivität, Soziale Beziehungen, Generelle Aktivität). Reliabilität und Validität sind beschrieben. [203]
GLF: General Life Functioning Scale	Die General Life Functioning Scale wurde für den Gebrauch im Rahmen des „National Institute of Mental Health Treatment of Depression“-Forschungsprojekts entwickelt. Die Skala soll die positiven Aspekte der Lebensqualität erfassen („Wohlbefinden“, „Coping“). Sie besteht aus 13 Items. Die Skala wird als reliabel und valide beschrieben. [209]
<b>Soziales Funktionsniveau</b>	
EWPS: Endicott Work Productivity Scale	Selbstbeurteilungsskala zu subjektiver Arbeitsproduktivität Die Endicott Work Productivity Scale wurde für psychiatrische Patienten entwickelt. Sie soll den Grad der Beeinträchtigung messen, den eine medizinische Diagnose (z. B. Depression) auf die Arbeitsfunktion hat. Sie besteht aus 25 Items die auf 4-Punkt-Skalen (5-stufig) kodiert werden. Es liegen Daten zu Reliabilität und Validität vor. [210]
SAS: Social Adjustment Scale (auch SARS, Social Adjustment Rating Scale; SAS-SR: Social Adjustment	Interviewskala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus Die Social Adjustment Scale bezieht sich in ihrer Messung auf die letzten 2 Monate, die Self-Report-Version auf die letzten 2 Wochen. Die Skala berücksichtigt hierbei entweder die instrumentale oder expressive Rollenfunktion in 6 verschiedenen Lebensbereichen (Arbeit, Freizeit- u. soziale Aktivitäten, Familienbeziehungen, Rolle als Ehepartner (Sexualität), Elternrolle, Rolle als Familienmitglied). Die Skala umfasst 48-Items, die auf 5(bzw. 7)-Punkt-Ordinal-Skalen kodiert werden. Die Skala wird als

<b>Zielgröße / Instrument</b>	<b>Erläuterung / Kommentar</b>
Scale Self-Report)	reliabel und valide beschrieben. [203]
WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire	Fremd- oder Selbstbeurteilungsskala zu Arbeitsproduktivität Der Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire misst Arbeits- und Aktivitätsbeeinträchtigung. Einige verschiedene Versionen sind erhältlich (z. B. je nach Administrationssetting), die zwischen 4 und 7 Fragenkomplexe mit Freitextfeldern oder visuellen Analogskalen enthalten. Die 2 Faktoren Arbeit und alltägliche Aktivitäten werden abgedeckt. Daten zu Gütekriterien liegen vor. [211]
SDS: Sheehan Disability Scale	Selbstbeurteilungsskala zu persönlicher Beeinträchtigung Die Sheehan Disability Scale wurde als behandlungssensitiver Ausgangsparameter entwickelt. Die Skala enthält 3 Fragen, welche die Beeinträchtigungen in 3 Domänen – Arbeit und Schule, Familienleben und Aufgaben zu Hause, soziales Leben – erfassen. Sie kann auch als Fremdbeurteilungsskala eingesetzt werden. Die Scores werden anhand von mit Ankerpunkten versehenen visuellen 10-Punkt-Analogskalen gemessen (10 als höchste Beeinträchtigungsstufe). Es liegen Daten zu Reliabilität und Validität vor. [203]
<b>Somatisierung</b>	
SSI : Somatic Symptom Inventory (SSI-26 und SSI-28)	Selbstbeurteilungsskala zur Somatisierung Der Somatic Symptom Inventory wurde in der 26-Item-Version von Barsky entwickelt, um Somatisierungssymptome abzubilden. Er besteht aus 26 Items und misst körperliche Symptome und subjektive Gesundheit. Antworten für die Items sind in 5 Ausprägungen möglich: 1 = überhaupt nicht, 2 = etwas, 3 = mäßig, 4 = deutlich, 5 = sehr stark. Angegeben wird der Durchschnittswert aller Items. Später wurde auch die 28-Item-Version verwendet. Es liegen vereinzelt Daten zu Gütekriterien vor. [212,213]
SQ-SS: Symptom Questionnaire Somatic Subscale	Selbstbeurteilungsskala zu verschiedenen Symptomkomplexen (Messung von Leiden und Feindseeligkeit) Der Symptom Questionnaire (SQ) ist eine 92-Item-Skala mit Ja / Nein-Antworten. Sie wird in die 4 Skalen Angst, Depression, Feindseligkeit und Somatisierung unterteilt und hat darunter weitere Subskalen. Die Skala wird als reliabel und valide beschrieben. [214]

**Anhang F – weitere Analysen**

Tabelle 143: HAMD-17 – Gesamtscore (Duloxetin; sekundäre Auswertung)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studien- beginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswer- tung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>Akutstudien</b>						
<b>lediglich placebokontrolliert</b>						
Brannan 2005						
Duloxetin 60 mg	141	23,4 (3,5) <sup>c</sup>	n. g.		n. g.	LOCF
Placebo	141	22,4 (3,4) <sup>c</sup>	n. g.			
Detke 2002a						
Duloxetin 60 mg	123	20,3 (3,3)	-8,90 (6,76)		-1,73 <sup>d</sup> (-3,45; -0,02); 0,048	LOCF
Placebo	136	20,5 (3,4)	-7,24 (7,79)			
Detke 2002b						
Duloxetin 60 mg	121	21,5 (4,1)	-9,25 (7,27)		-3,8 <sup>d</sup> (-5,55; -2,05); < 0,001	LOCF
Placebo	115	21,1 (3,7)	-5,16 (6,91)			
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>						
Khan 2007						
Duloxetin 60 mg				unklar, ob MMRM-Auswertung	–	
Escitalopram 10–20 mg				durchgeführt		
Lee 2007						
Duloxetin 60 mg	238	21,1 (4,1)	-14,19 (n. g.)		n. g. (n. g.); 0,218	MMRM
Paroxetin 20 mg	240	21,2 (4,0)	-13,52 (n. g.)			

(Fortsetzung)

Tabelle 143 (Fortsetzung): HAMD-17 – Gesamtscore (Duloxetin; sekundäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)</b>						
Wade 2007 Duloxetin 60 mg Escitalopram 20 mg				keine MMRM-Auswertung durchgeführt		–
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>						
Detke 2004						
Duloxetin 80 mg	93	19,9 (3,5)	-10,28 (5,78)	-2,15 <sup>d</sup> (-3,73; -0,58); 0,007	0,61 (-1,00; 2,22); 0,458	LOCF
Duloxetin 120 mg	93	20,2 (3,4)	-11,32 (6,29)	-2,99 <sup>d</sup> (-4,56; -1,41); < 0,001	-0,22 (-1,83; 1,38); 0,784	
Paroxetin 20 mg	85	20,3 (4,1)	-11,06 (5,93)	-2,76 <sup>d</sup> (-4,37; -1,15); 0,001		
Placebo	93	19,9 (3,6)	-8,11 (5,26)			
Goldstein 2002						
Duloxetin 40–120 mg	68	18,5 (4,1)	-9,73 <sup>d</sup> (0,83) <sup>e</sup>	<i>n. g.</i> (-5,44; -0,8); 0,009 <sup>f</sup>	<i>n. g.</i> (-4,85; 0,89); 0,174	MMRM
Fluoxetin 20 mg	33	17,9 (4,3)	-7,75 <sup>d</sup> (1,20) <sup>e</sup>	<i>n. g.</i> (-4,03; 1,76); 0,439		
Placebo	66	19,4 (4,6)	-6,61 <sup>d</sup> (0,83) <sup>e</sup>			
Goldstein 2004						
Duloxetin 80 mg	86	18,1 (4,5)	-7,72 (7,67)	-3,11 <sup>d</sup> (-5,15; -1,06); 0,003	-1,60 <sup>d</sup> (-3,66; 0,47); 0,129	LOCF
Paroxetin 20 mg	84	17,7 (5,1)	-6,06 (8,12)	-1,51 <sup>d</sup> (-3,56; 0,55); 0,150		
Placebo	88	17,2 (5,1)	-4,16 (6,42)			
HMAQ-B						
Duloxetin 40–120 mg	81	17,9 (5,2)	-8,00 <sup>d</sup> (0,75) <sup>e</sup>	<i>n. g.</i> (-3,08; 1,27); 0,415	<i>n. g.</i> (-3,07; 2,33); 0,788	MMRM
Fluoxetin 20 mg	37	20,0 (4,6)	-7,63 <sup>d</sup> (1,15) <sup>e</sup>	<i>n. g.</i> (-3,31; 2,24); 0,705		
Placebo	72	18,3 (5,6)	-7,10 <sup>d</sup> (0,82) <sup>e</sup>			

(Fortsetzung)

Tabelle 143 (Fortsetzung): HAMD-17 – Gesamtscore (Duloxetin; sekundäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>						
<b>HMAT-A</b>						
Duloxetin 80 mg	81	17,4 (5,2)	-5,54 (6,7)	-1,46 (-3,38; 0,47); 0,138	0,37 (-1,57; 2,31); 0,707	LOCF
Paroxetin 20 mg	87	18,0 (5,9)	-6,20 (7,0)	-1,83 (-3,72; 0,06); 0,058		
Placebo	89	17,8 (4,7)	-4,28 (6,9)			
<b>Nierenberg 2007</b>						
Duloxetin 60 mg	273	17,6 (4,8)	n. g.	n. g. (n. g.); n. g.	n. g. (n. g.); n. g.	LOCF
Escitalopram 10 mg	274	17,8 (5,1)	n. g.	n. g. (n. g.); n. g.		
Placebo	137	17,7 (5,2)	n. g.			
<b>Pigott 2007</b>						
Duloxetin 60–120 mg	273	17,6 (4,8)		keine LOCF-Auswertung durchgeführt		–
Escitalopram 10–20 mg	274	17,8 (5,1)				
Placebo	137	17,7 (5,2)				
<b>Perahia 2006b</b>						
Duloxetin 80 mg	93	21,3 (3,0)	-11,06 <sup>d</sup> (0,59) <sup>e</sup>	-0,93 <sup>d</sup> (-2,53; 0,67); 0,253	-0,45 <sup>d</sup> (-2,08; 1,18); 0,586	LOCF
Duloxetin 120 mg	102	21,4 (4,5)	-11,64 <sup>d</sup> (0,55) <sup>e</sup>	-1,52 <sup>d</sup> (-3,06; 0,02); 0,054	-1,04 <sup>d</sup> (-2,60; 0,53); 0,194	
Paroxetin 20 mg	97	21,0 (3,4)	-10,61 <sup>d</sup> (0,58) <sup>e</sup>	-0,48 <sup>d</sup> (-2,07; 1,11); 0,552		
Placebo	99	20,6 (3,7)	-10,13 <sup>d</sup> (0,56) <sup>e</sup>			
<b>ältere Patienten</b>						
<b>Raskin 2007 / Wise 2007</b>						
Duloxetin 60 mg	201	18,8 (4,8)	-7,07 <sup>d</sup> (0,47) <sup>e</sup>	n. g. (-4,67; -1,59); < 0,001		MMRM
Placebo	102	18,9 (4,5)	-3,94 <sup>d</sup> (0,64) <sup>e</sup>			

(Fortsetzung)

Tabelle 143 (Fortsetzung): HAMD-17 – Gesamtscore (Duloxetin; sekundäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<i>Langzeitstudie (Rückfallprävention)</i>						
Perahia 2006a						
Duloxetin 60 mg	132	4,8 (2,4)	3,04 <sup>d</sup> (0,67) <sup>e</sup>	-4,86 (-6,62; -3,11); < 0,001		LOCF
Placebo	137	4,6 (2,4)	7,90 <sup>d</sup> (0,65) <sup>e</sup>			
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Zahl der Patienten in der Auswertung  b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik; Rohwerte  c: Angaben beziehen sich auf die randomisierten Patienten, da für die ausgewerteten Patienten keine Angaben zu Studienbeginn vorliegen.  d: Adjustierte Werte (LS means)  e: SE  f: In der Publikation Goldstein 2002 wurden lediglich p-Werte zum Vergleich Duloxetin Placebo für die sekundäre, hier dargestellte, Auswertungsstrategie des primären Endpunkts berichtet (statistisch signifikanter Vorteil für Duloxetin). Der Studienbericht / Studienregisterbericht beschrieb dagegen auch die in Tabelle 23 angegebenen statistisch nicht signifikanten Daten für die primäre Auswertungsstrategie.  HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, SD: Standardabweichung, vs.: versus</p>						

Tabelle 144: MADRS – Gesamtscore (Duloxetin; sekundäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung	
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator		
<b>Akutstudien</b>							
<b>lediglich placebokontrolliert</b>							
Brecht 2007							
HMDH							
Duloxetin 60 mg	156	29,9 (4,5) <sup>c</sup>	-15,47 <sup>d</sup> (10,12) <sup>e</sup>	-4,54 <sup>d</sup> (-6,68; -2,39); < 0,001		LOCF	
Placebo	159	29,2 (4,5) <sup>c</sup>	-10,93 <sup>d</sup> (10,09) <sup>e</sup>				
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>							
Khan 2007							
Duloxetin 60 mg	126	31,6 (3,8)	n. g.	-1,06 (-3,31; 1,19) <sup>f</sup> ; 0,36		MMRM	
Escitalopram 10–20 mg	136	31,0 (3,7)	n. g.				
Wade 2007							
Duloxetin 60 mg					keine MMRM-Auswertung durchgeführt		MMRM
Escitalopram 20 mg							
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>							
Detke 2004							
Duloxetin 80 mg	93	21,7 (5,5)	-11,20 (7,11)	-3,04 <sup>f</sup> (-4,91; -1,17); 0,002		LOCF	
Duloxetin 120 mg	93	22,1 (6,1)	-13,31 (8,14)	-4,88 <sup>f</sup> (-6,75; -3,01); < 0,001			
Paroxetin 20 mg	85	22,3 (6,2)	-13,22 (7,44)	-4,75 <sup>f</sup> (-6,67; -2,84); < 0,001			
Placebo	93	21,5 (5,6)	-8,13 (6,22)				

(Fortsetzung)

Tabelle 144 (Fortsetzung): MADRS – Gesamtscore (Duloxetin; sekundäre Auswertung)

Studie	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>						
Goldstein 2002						
Duloxetin 40–120 mg	68	22,9 (6,2)	-12,91 <sup>f</sup> (1,19) <sup>g</sup>	<i>n. g.</i> (-6,72; -0,04); 0,047	<i>n. g.</i> (-5,24; 2,95); 0,581	MMRM
Fluoxetin 20 mg	33	22,6 (6,9)	-11,76 <sup>f</sup> (1,72) <sup>g</sup>	<i>n. g.</i> (-6,39; 1,91); 0,288		
Placebo	66	25,1 (6,2)	-9,53 <sup>f</sup> (1,19) <sup>g</sup>			
Goldstein 2004						
Duloxetin 80 mg	86	22,6 (6,2)	-8,99 (10,08)	-3,25 <sup>f</sup> (-6,16; -0,34); 0,029	-0,83 <sup>f</sup> (-3,78; 2,11); 0,578	LOCF
Paroxetin 20 mg	84	23,1 (7,5)	-8,51 (11,91)	-2,42 <sup>f</sup> (-5,35; 0,51); 0,105		
Placebo	88	22,7 (8,0)	-5,75 (9,19)			
HMAQ-B						
Duloxetin 40–120 mg	81	23,8 (7,0)	-10,88 <sup>f</sup> (1,02) <sup>g</sup>	<i>n. g.</i> (-3,87; 2,03); 0,539	<i>n. g.</i> (-3,14; 4,19); 0,778	MMRM
Fluoxetin 20 mg	37	25,7 (7,0)	-11,40 <sup>f</sup> (1,56) <sup>g</sup>	<i>n. g.</i> (-5,21; 2,32); 0,450		
Placebo	72	24,0 (7,4)	-9,96 <sup>f</sup> (1,12) <sup>g</sup>			
HMAT-A						
Duloxetin 80 mg	81	21,0 (7,5)	-7,48 (9,38)	-1,93 (-4,60; 0,75); 0,157	0,28 (-2,42; 2,97); 0,840	LOCF
Paroxetin 20 mg	87	22,4 (8,3)	-8,48 (10,09)	-2,20 (-4,83; 0,42); 0,099		
Placebo	89	22,1 (6,2)	-6,20 (9,20)			
Perahia 2006b						
Duloxetin 80 mg	93	24,7 (4,9)	-13,86 <sup>f</sup> (0,76) <sup>g</sup>	-1,40 <sup>f</sup> (-3,45; 0,65); 0,180	-0,58 <sup>f</sup> (-2,68; 1,51); 0,583	LOCF
Duloxetin 120 mg	102	24,7 (6,5)	-14,41 <sup>f</sup> (0,7) <sup>g</sup>	-1,96 <sup>f</sup> (-3,93; 0,02); 0,052	-1,14 <sup>f</sup> (-3,15; 0,88); 0,268	
Paroxetin 20 mg	97	24,5 (5,2)	-13,27 <sup>f</sup> (0,75) <sup>g</sup>	-0,82 <sup>f</sup> (-2,85; 1,22); 0,431		
Placebo	99	24,1 (5,9)	-12,45 <sup>f</sup> (0,72) <sup>g</sup>			

(Fortsetzung)



Tabelle 144 (Fortsetzung): MADRS – Gesamtscore (Duloxetin; sekundäre Auswertung)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.*

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik; Rohwerte, wenn nicht anders angegeben

c: Angaben beziehen sich auf die randomisierten Patienten, da für die ausgewerteten Patienten keine Angaben zu Studienbeginn vorliegen.

d: Adjustierte Werte

e: Standardabweichung aus Standardfehler berechnet

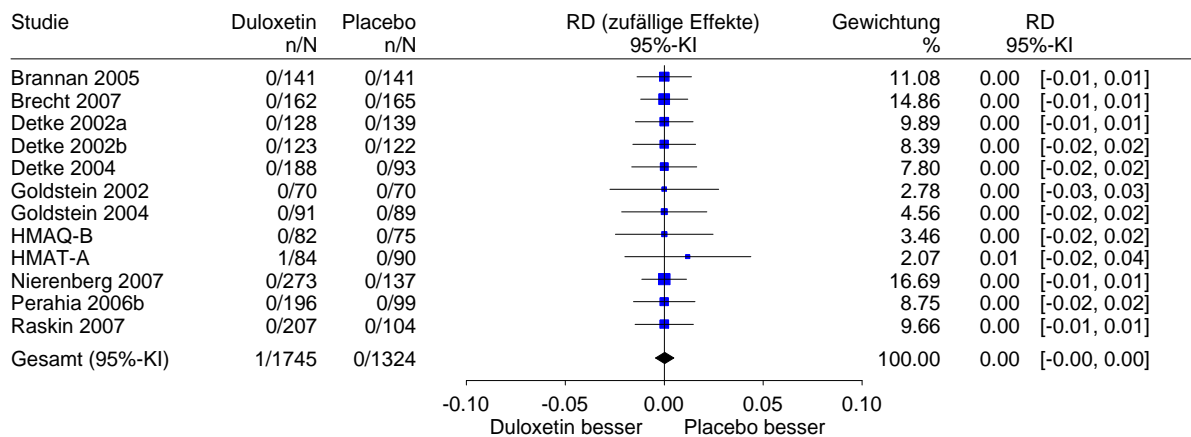
f: Adjustierte Werte (LS means)

g: Standardfehler

KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, LS: Least Square, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Tabelle 145: HAMD-17 – Gesamtscore (Direktvergleich; sekundäre Auswertung)

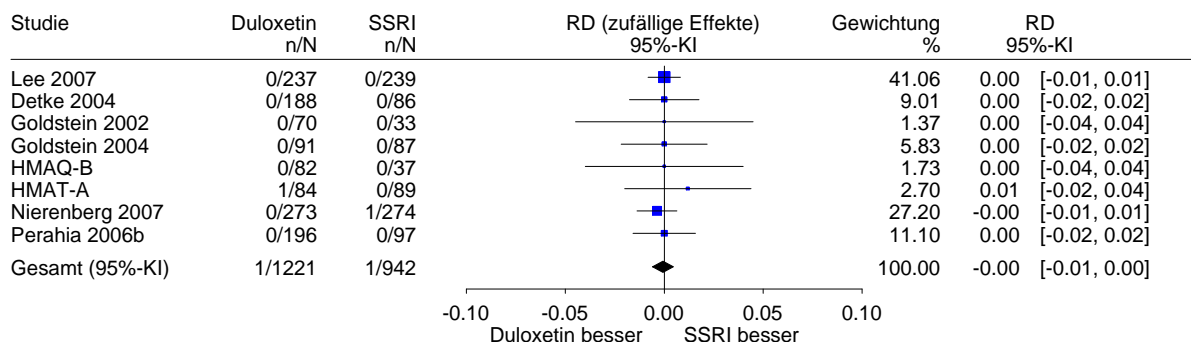
Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studien- beginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p- Wert vs. Venlafaxin	Auswertung
<b>HMBU</b>					
Phase II + III					
Duloxetin 60 mg	159	23,14 (3,85)	-14,34 <sup>c</sup> (0,51)	k. A. (-0,49; 2,26); 0,204	MMRM
Venlafaxin XR 75–150 mg	163	23,13 (3,4)	-15,23 <sup>c</sup> (0,48)		
<b>HMCQ</b>					
Phase II + III					
Duloxetin 60 mg	158	22,26 (3,42)	-14,67 <sup>c</sup> (0,55)	k. A. (-1,28; 1,63); 0,816 <sup>d</sup> k. A. (-1,46; 1,47); 0,997 <sup>e</sup>	MMRM
Venlafaxin XR 75–225mg	166	22,5 (3,08)	-14,84 <sup>c</sup> (0,51)		
Venlafaxin XR 150–225 mg	166	22,25 (3,3)	-14,67 <sup>c</sup> (0,52)		
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Zahl der Patienten in der Auswertung</p> <p>b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik</p> <p>c: Adjustierte Werte (LS means)</p> <p>d: Duloxetin vs. Venlafaxin 75–225 mg</p> <p>e: Duloxetin vs. Venlafaxin 150–225 mg</p> <p>HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LS: Least Square, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus, XR: extended release</p>					

Mortalität  
Duloxetin vs. Placebo

Heterogenität:  $Q=0.55$ ,  $df=11$  ( $p=1.000$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.1 ( $p=0.917$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 178: Meta-Analyse Mortalität, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

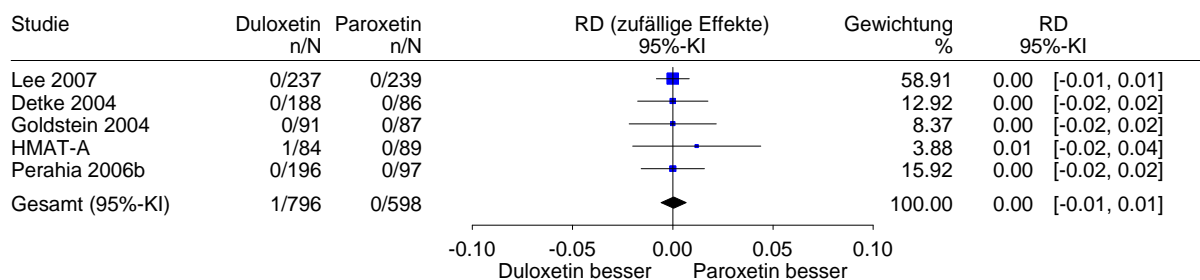
Mortalität  
Duloxetin vs. SSRI

Heterogenität:  $Q=1.03$ ,  $df=7$  ( $p=0.994$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.25 ( $p=0.802$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 179: Meta-Analyse Mortalität, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Mortalität  
Duloxetine vs. Paroxetin

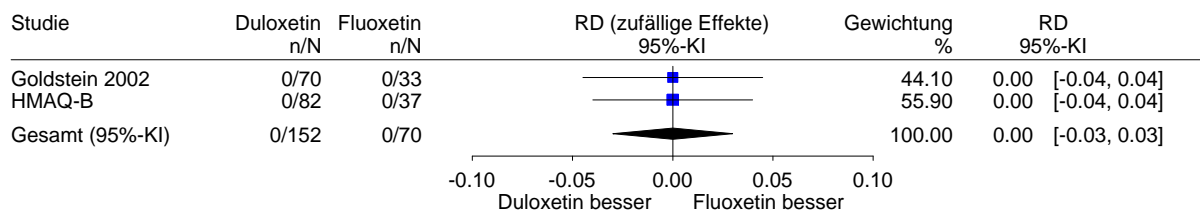


Heterogenität:  $Q=0.62$ ,  $df=4$  ( $p=0.961$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.14 ( $p=0.887$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 180: Meta-Analyse Mortalität, Duloxetine vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Mortalität  
Duloxetine vs. Fluoxetine

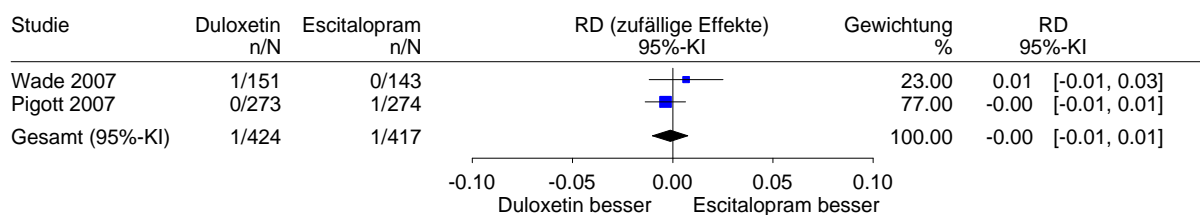


Heterogenität:  $Q=0$ ,  $df=1$  ( $p=1.000$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0 ( $p=1.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 181: Meta-Analyse Mortalität, Duloxetine vs. Fluoxetine, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Mortalität  
Duloxetine vs. Escitalopram (Langzeitakutstudien)

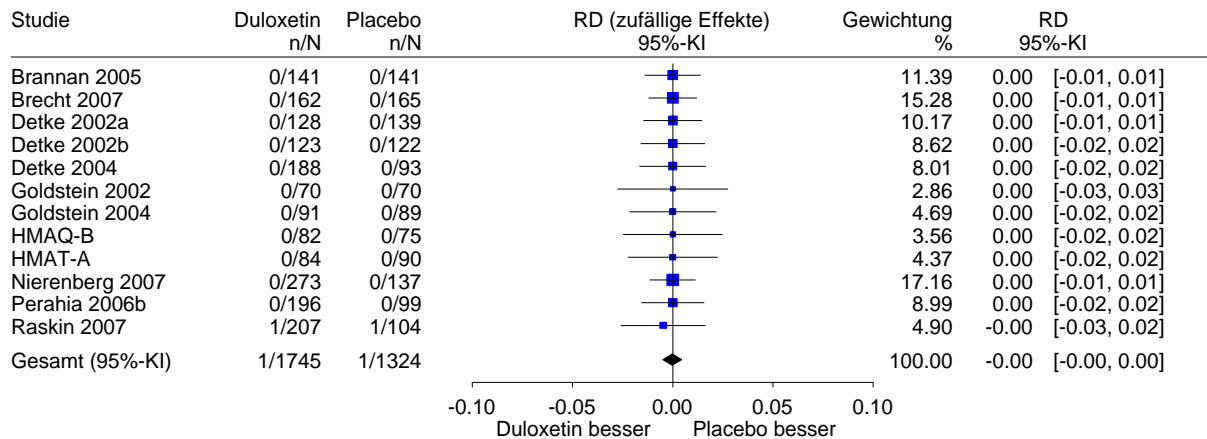


Heterogenität:  $Q=0.98$ ,  $df=1$  ( $p=0.321$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.29 ( $p=0.775$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 182: Meta-Analyse Mortalität, Duloxetine vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Suizidalität  
Duloxetin vs. Placebo

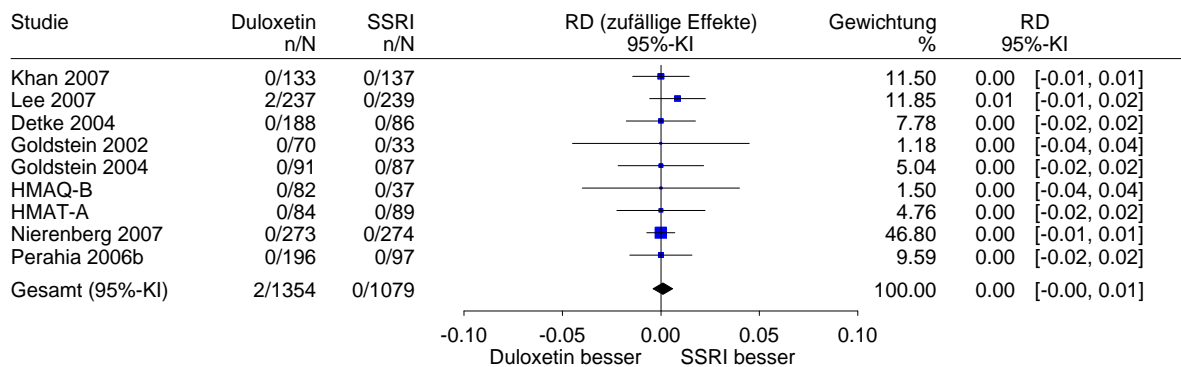


Heterogenität:  $Q=0.2$ ,  $df=11$  ( $p=1.000$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.1 ( $p=0.921$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 183: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Suizidalität  
Duloxetin vs. SSRI

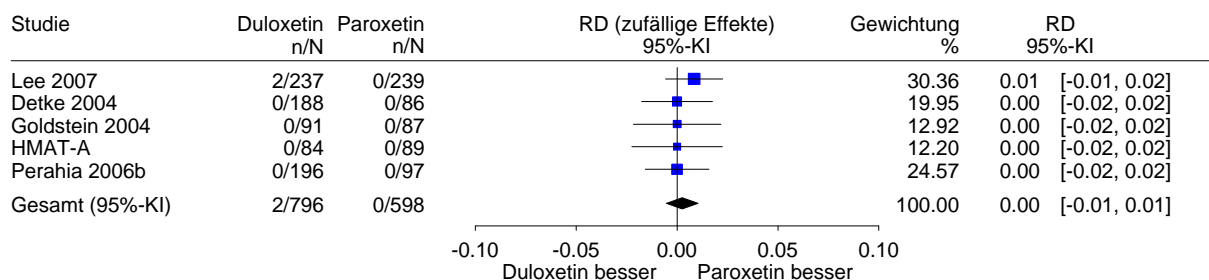


Heterogenität:  $Q=1.27$ ,  $df=8$  ( $p=0.996$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.4 ( $p=0.689$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 184: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Suizidalität  
Duloxetin vs. Paroxetin

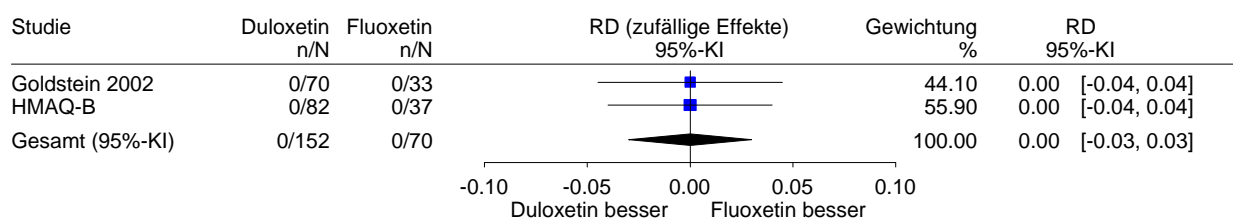


Heterogenität:  $Q=0.95$ ,  $df=4$  ( $p=0.917$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.64 ( $p=0.522$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 185: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Suizidalität  
Duloxetin vs. Fluoxetin

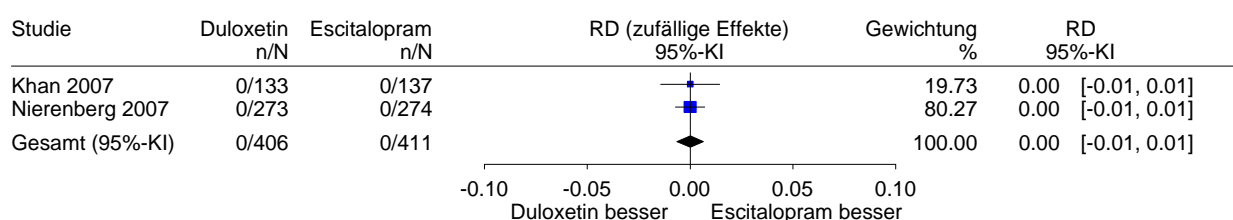


Heterogenität:  $Q=0$ ,  $df=1$  ( $p=1.000$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0 ( $p=1.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 186: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Suizidalität  
Duloxetin vs. Escitalopram



Heterogenität:  $Q=0$ ,  $df=1$  ( $p=1.000$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0 ( $p=1.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 187: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

## Suizidalität

Duloxetin vs. Escitalopram (Langzeitakutstudien)

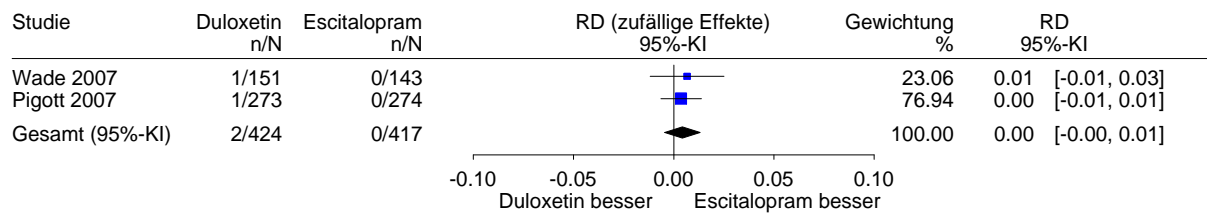
Heterogenität:  $Q=0.08$ ,  $df=1$  ( $p=0.776$ ),  $I^2=0\%$ Gesamteffekt: Z Score= $-0.96$  ( $p=0.338$ ),  $\tau^2=0.000$ 

Abbildung 188: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

## Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Duloxetin vs. Placebo

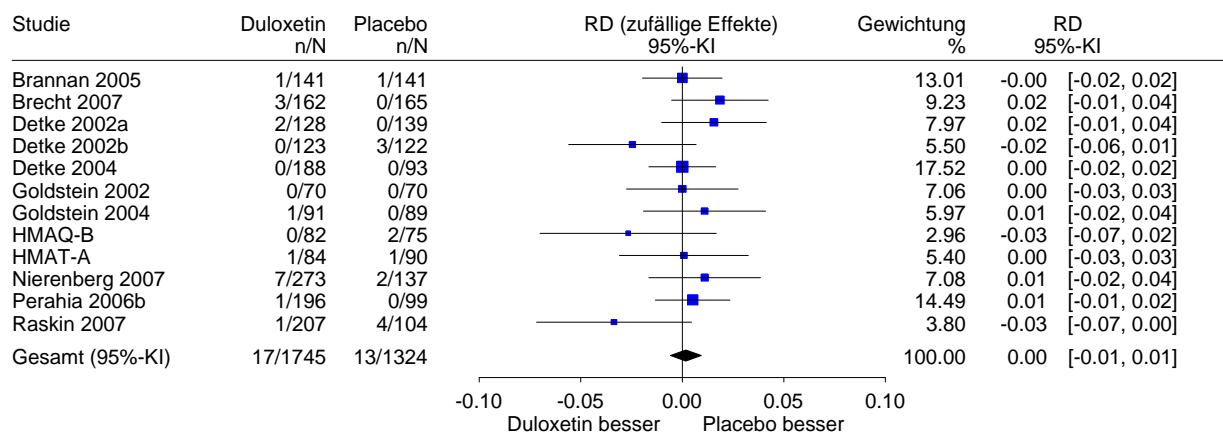
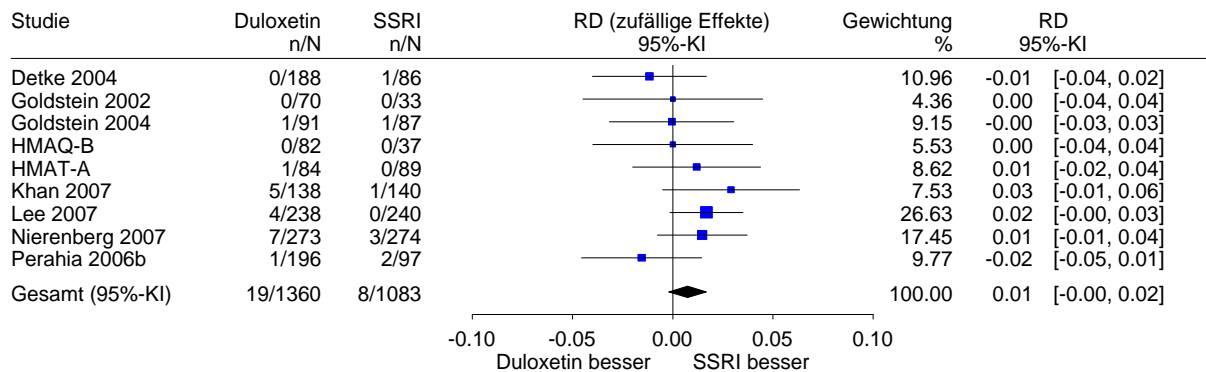
Heterogenität:  $Q=12.02$ ,  $df=11$  ( $p=0.362$ ),  $I^2=8.5\%$ Gesamteffekt: Z Score= $0.45$  ( $p=0.652$ ),  $\tau^2=0.000$ 

Abbildung 189: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, RD

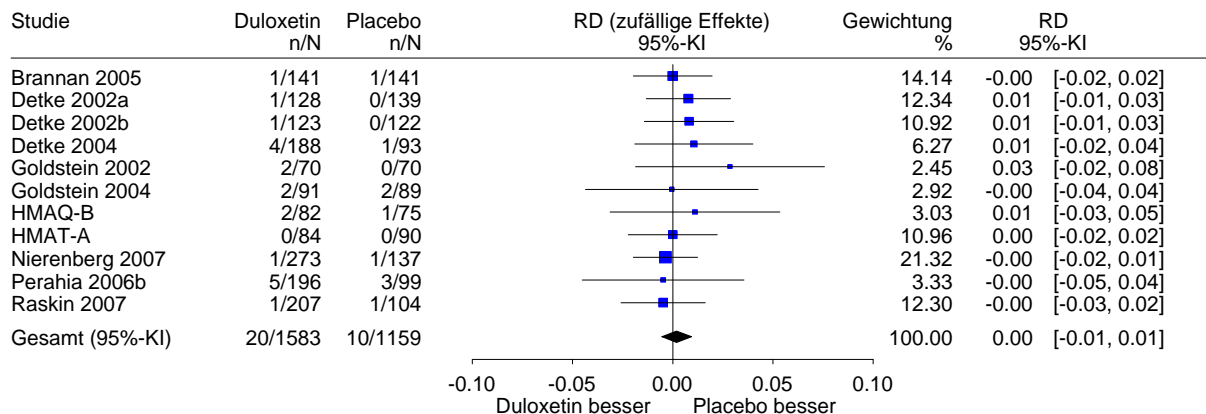
KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, RD: Risikodifferenz, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse  
Duloxetin vs. SSRI

Heterogenität:  $Q=7.51$ ,  $df=8$  ( $p=0.483$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score= $1.55$  ( $p=0.122$ ),  $\tau^2=0.000$

## Abbildung 190: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, RD: Risikodifferenz, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Blutdruck  
Duloxetin vs. Placebo

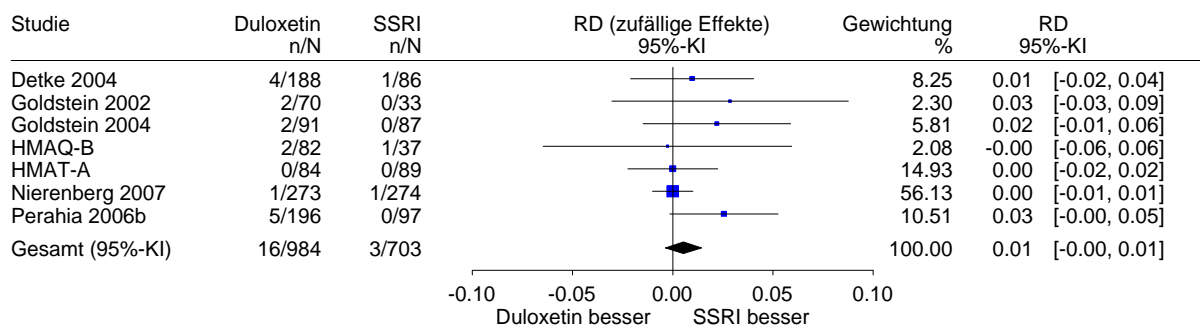
Heterogenität:  $Q=3.44$ ,  $df=10$  ( $p=0.969$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score= $0.53$  ( $p=0.597$ ),  $\tau^2=0.000$

## Abbildung 191: Meta-Analyse Bluthochdruck, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus



Blutdruck  
Duloxetine vs. SSRI

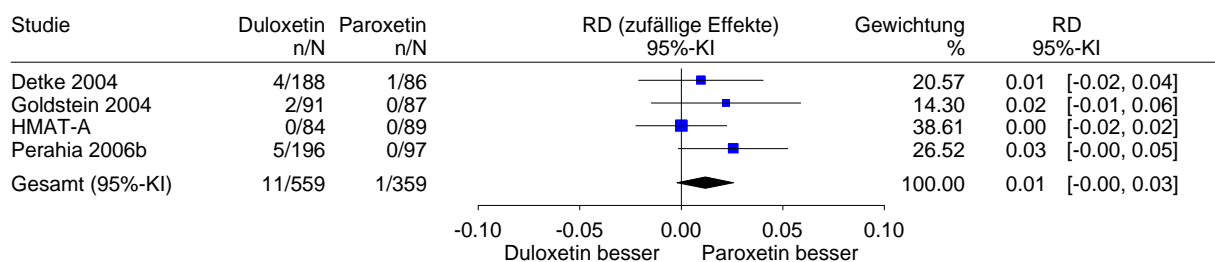


Heterogenität:  $Q=6.37$ ,  $df=6$  ( $p=0.383$ ),  $I^2=5.8\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.16 ( $p=0.246$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 192: Meta-Analyse Bluthochdruck, Duloxetine vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Blutdruck  
Duloxetine vs. Paroxetin

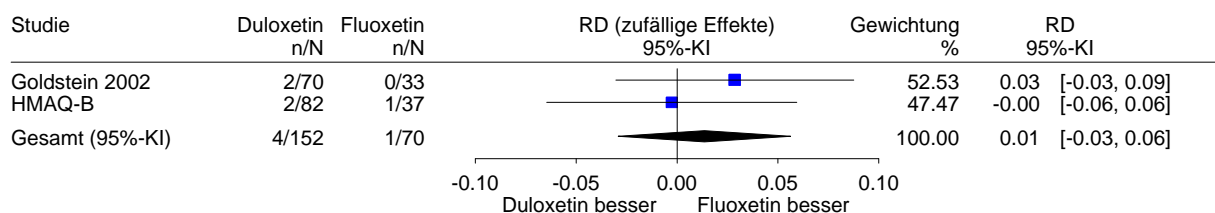


Heterogenität:  $Q=2.55$ ,  $df=3$  ( $p=0.466$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.67 ( $p=0.095$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 193: Meta-Analyse Bluthochdruck, Duloxetine vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Blutdruck  
Duloxetine vs. Fluoxetin



Heterogenität:  $Q=0.5$ ,  $df=1$  ( $p=0.478$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.62 ( $p=0.534$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 194: Meta-Analyse Bluthochdruck, Duloxetine vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

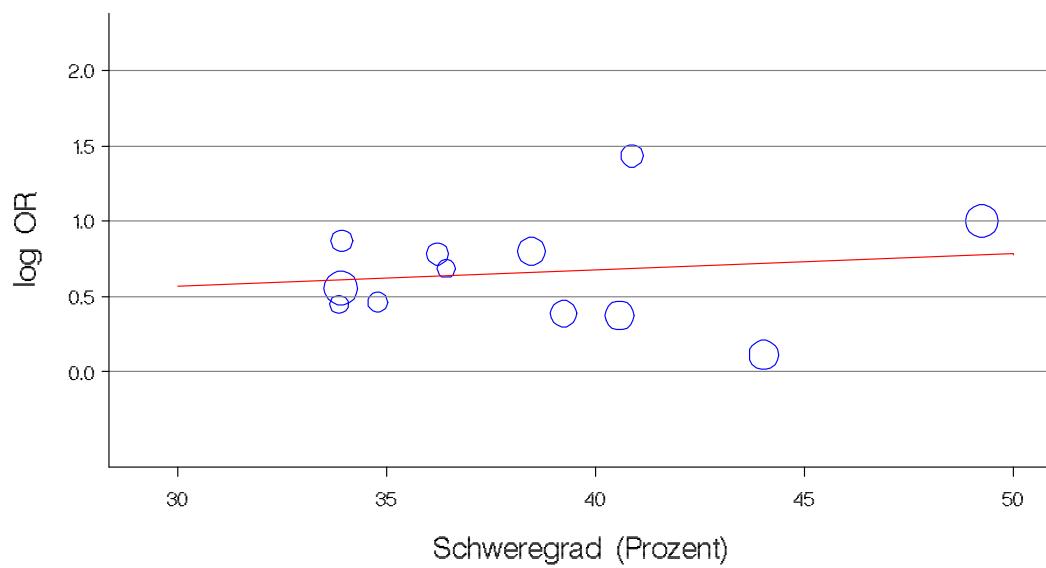


Abbildung 195: Meta-Regression Schweregrad, Duloxetin vs. Placebo, Remission (Steigungsparameter: 0,0103;  $p = 0,65$  (Interaktionstest))

OR: Odds Ratio

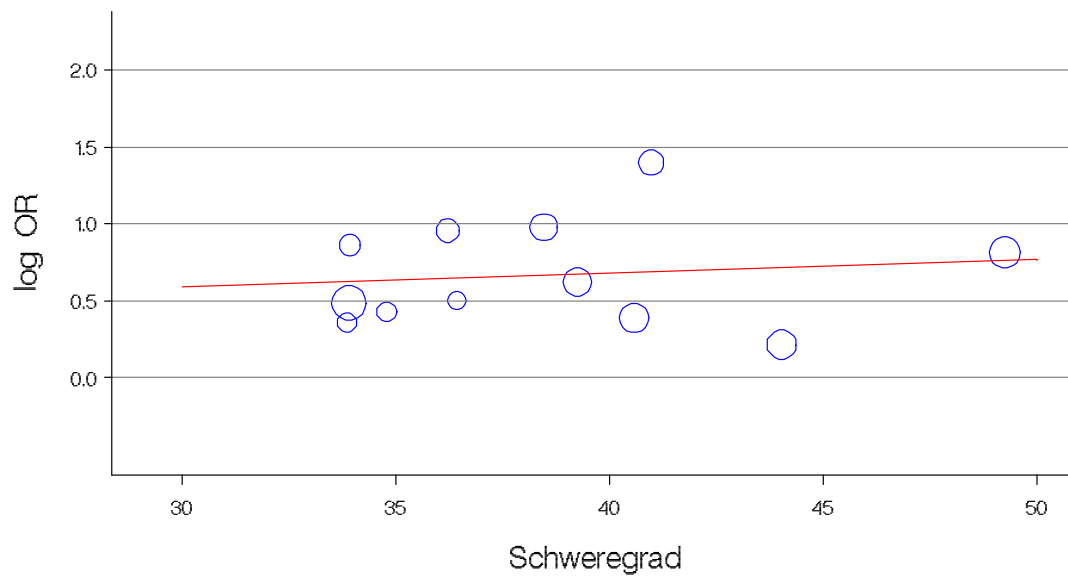


Abbildung 196: Meta-Regression Schweregrad, Duloxetin vs. Placebo, Ansprechens (Steigungsparameter: 0,0089;  $p = 0,67$  (Interaktionstest))

OR: Odds Ratio

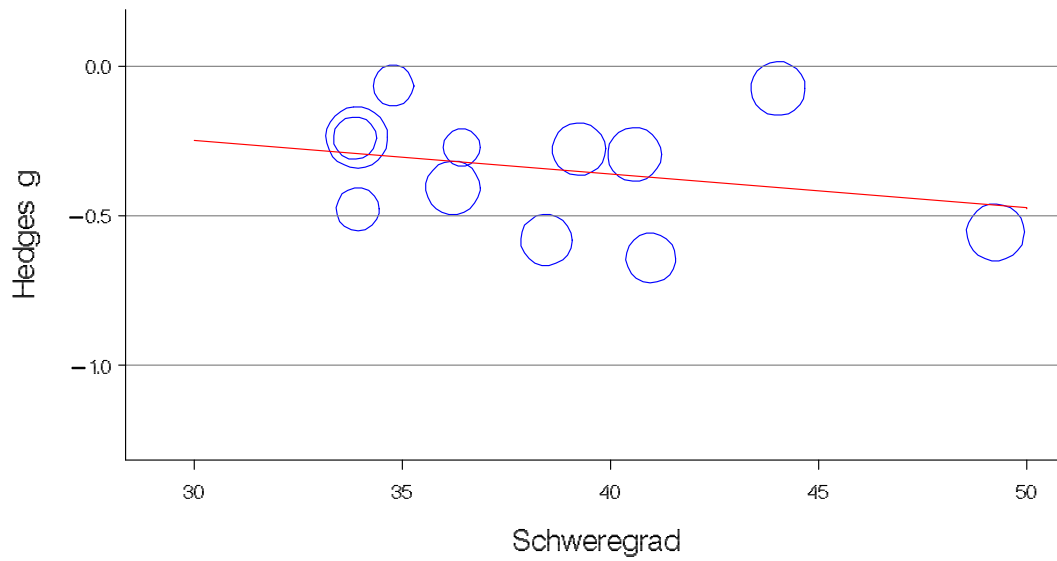


Abbildung 197: Meta-Regression Schweregrad, Duloxetin vs. Placebo, Gesamtscore (Steigungsparameter: -0,0110;  $p = 0,36$  (Interaktionstest))

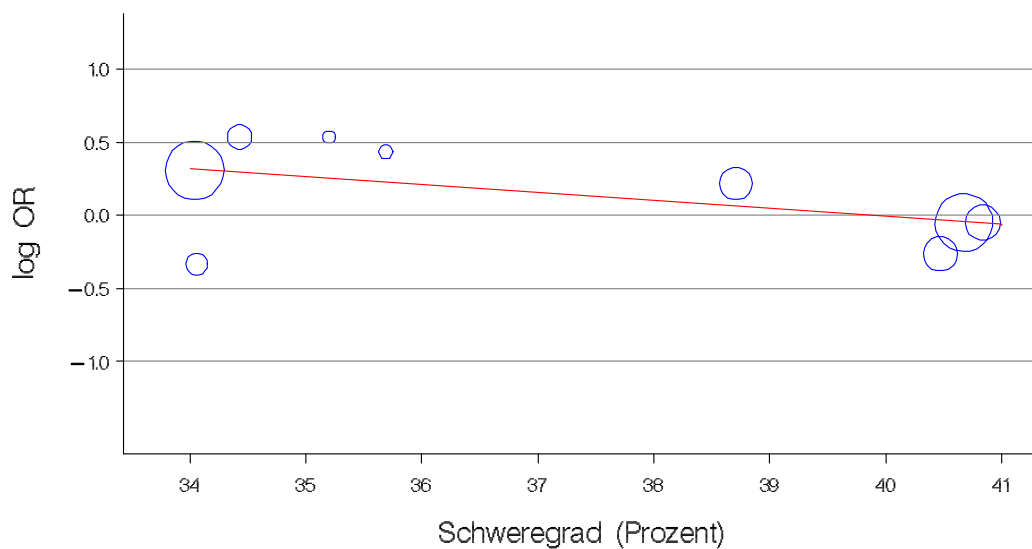


Abbildung 198: Meta-Regression Schweregrad, Duloxetin vs. SSRI, Remission (Steigungsparameter: -0,0513;  $p = 0,07$  (Interaktionstest))

OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

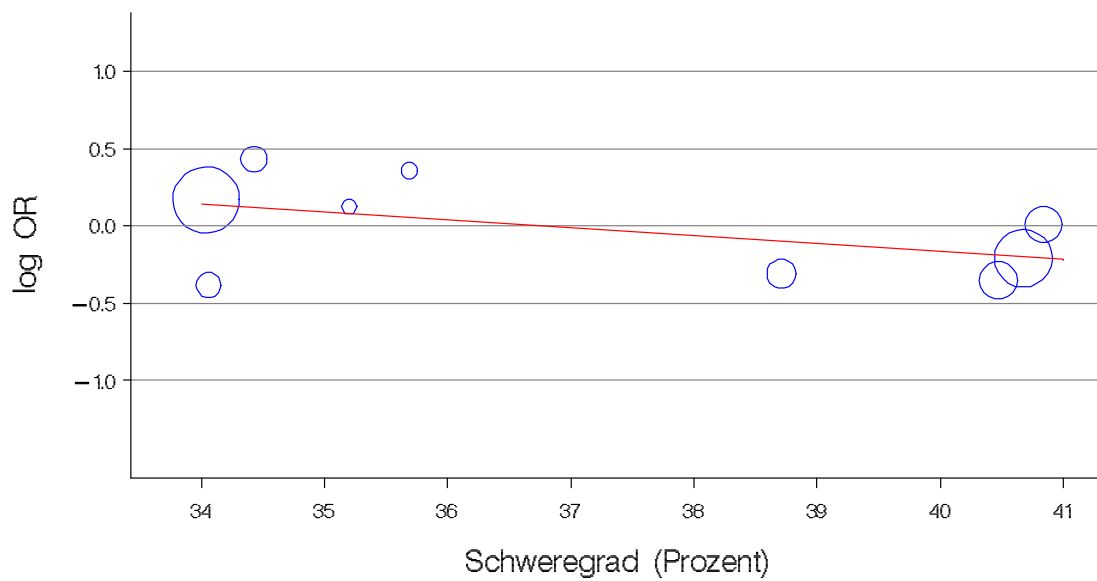


Abbildung 199: Meta-Regression Schweregrad, Duloxetin vs. SSRI, Ansprechen (Steigungsparameter: -0,0426;  $p = 0,13$  (Interaktionstest))

OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

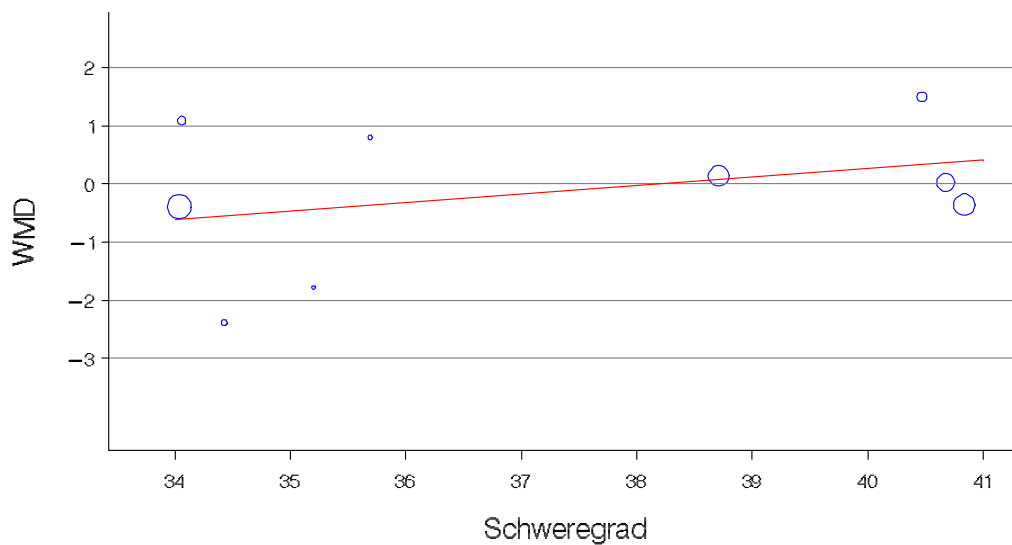
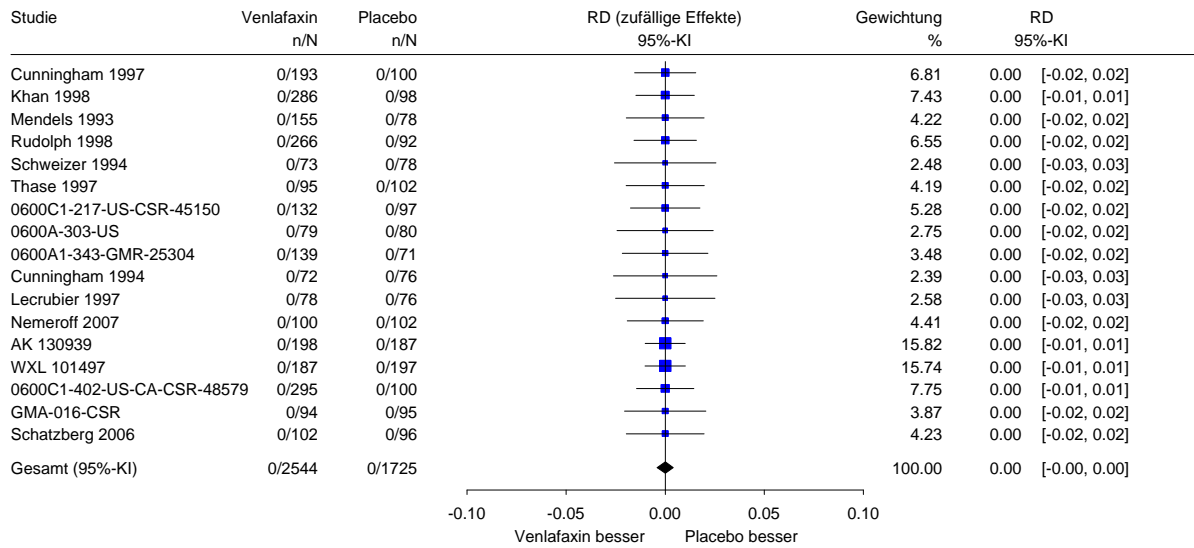


Abbildung 200: Meta-Regression Schweregrad, Duloxetin vs. SSRI, Gesamtscore (Steigungsparameter: 0,0788;  $p = 0,38$  (Interaktionstest))

SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, WMD: Weighted mean difference

Mortalität

Venlafaxin vs. Placebo



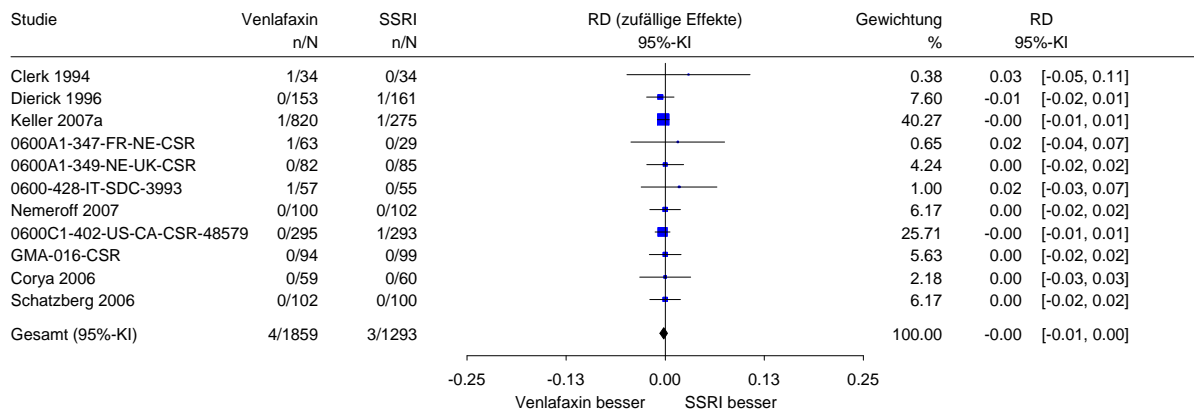
Heterogenität:  $Q=0$ ,  $df=16$  ( $p=1.000$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\ Score=0$  ( $p=1.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 201: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Mortalität

Venlafaxin vs. SSRI

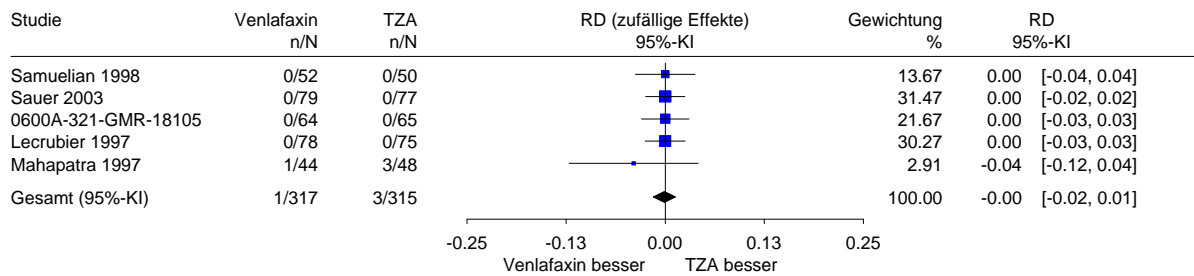


Heterogenität:  $Q=2.53$ ,  $df=10$  ( $p=0.990$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\ Score=-0.8$  ( $p=0.426$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 202: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Mortalität  
Venlafaxin vs. TZA

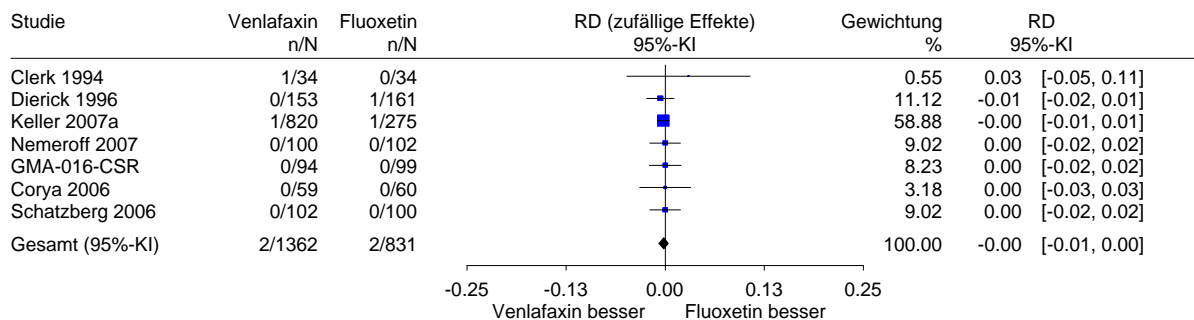


Heterogenität:  $Q=1.3$ ,  $df=4$  ( $p=0.861$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-0.16$  ( $p=0.870$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 203: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, TZA: tri- und tetrazyklische Antidepressiva, vs.: versus

Mortalität  
Venlafaxin vs. Fluoxetin

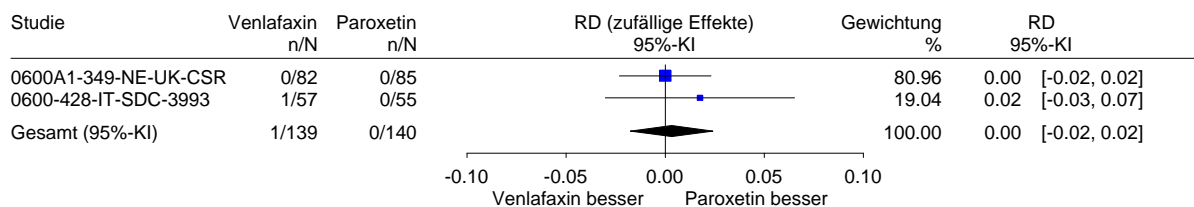


Heterogenität:  $Q=1.07$ ,  $df=6$  ( $p=0.983$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-0.66$  ( $p=0.506$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 204: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Mortalität  
Venlafaxin vs. Paroxetin

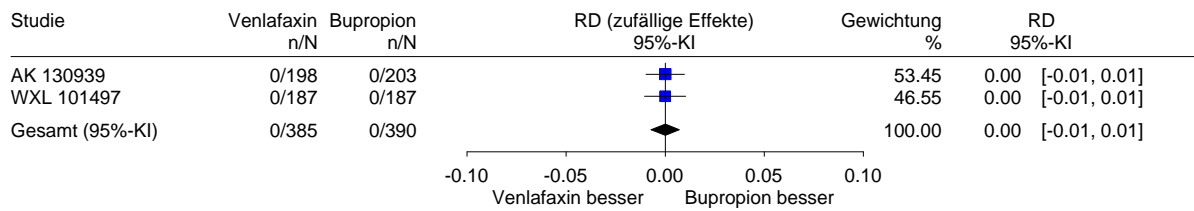


Heterogenität:  $Q=0.53$ ,  $df=1$  ( $p=0.469$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=0.31$  ( $p=0.757$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 205: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Mortalität  
 Venlafaxin vs. Bupropion

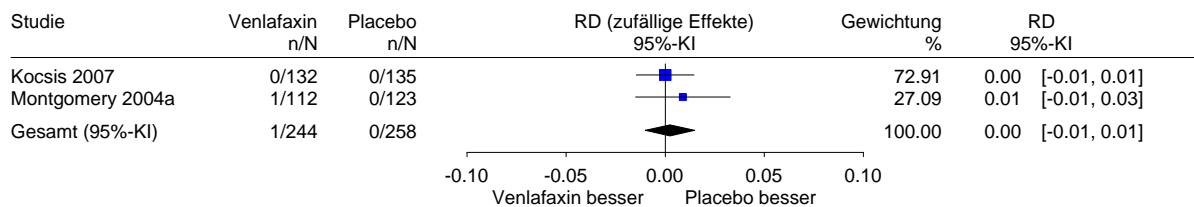


Heterogenität:  $Q=0$ ,  $df=1$  ( $p=1.000$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt:  $Z$  Score= $0$  ( $p=1.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 206: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Mortalität  
 Venlafaxin vs. Placebo (Rezidivprophylaxe, Langzeittherapie)



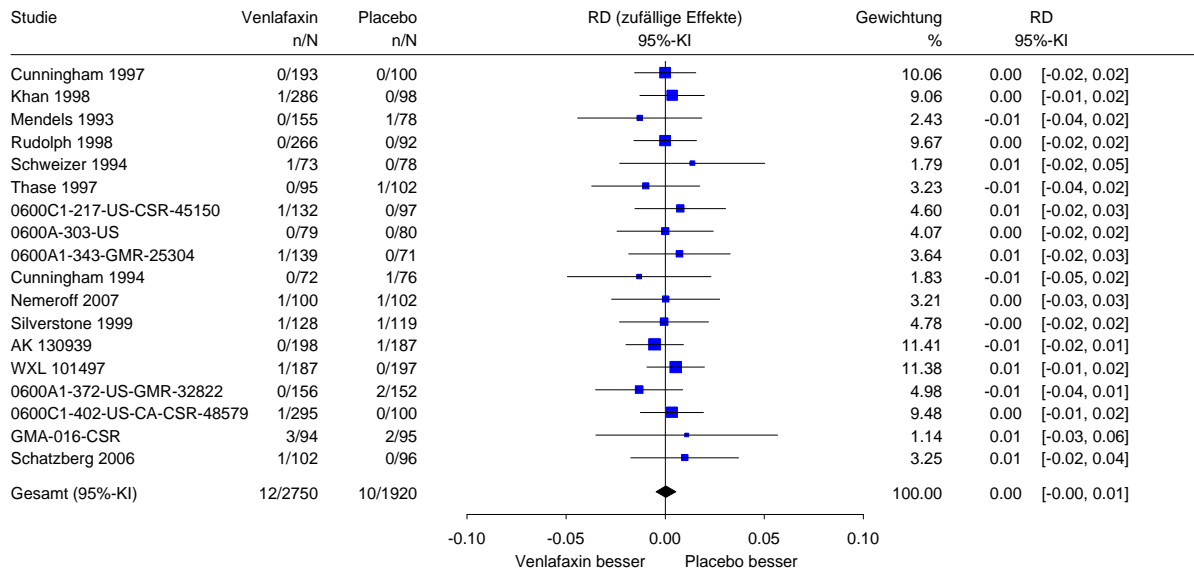
Heterogenität:  $Q=0.46$ ,  $df=1$  ( $p=0.497$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt:  $Z$  Score= $0.38$  ( $p=0.705$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 207: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. Placebo, Rezidivprophylaxe, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Suizidalität

Venlafaxin vs. Placebo



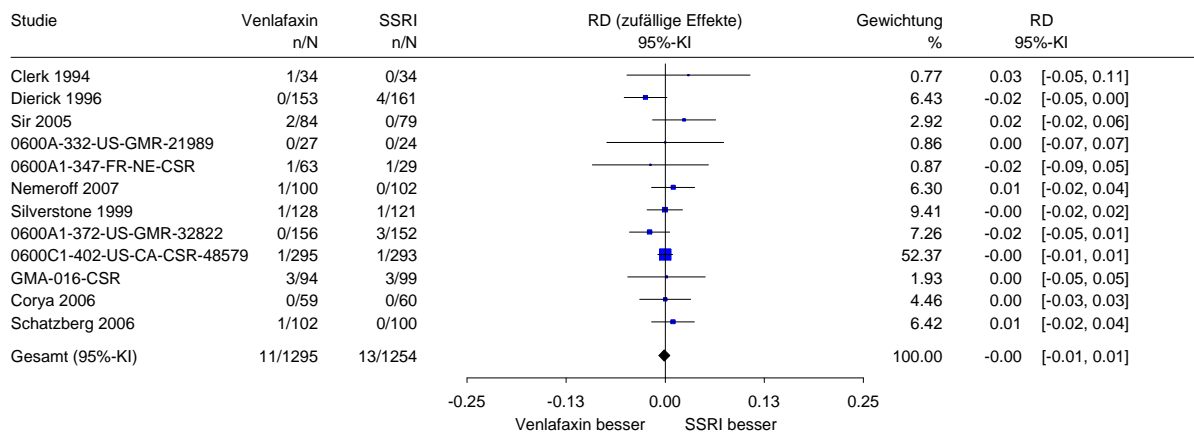
Heterogenität:  $Q=6.29$ ,  $df=17$  ( $p=0.991$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\ Score=0.16$  ( $p=0.876$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 208: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Suizidalität

Venlafaxin vs. SSRI



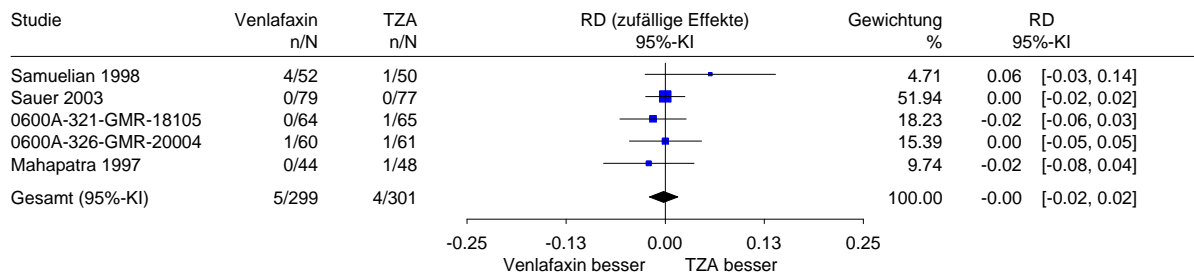
Heterogenität:  $Q=8.68$ ,  $df=11$  ( $p=0.651$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\ Score=-0.3$  ( $p=0.764$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 209: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus



Suizidalität  
Venlafaxin vs. TZA

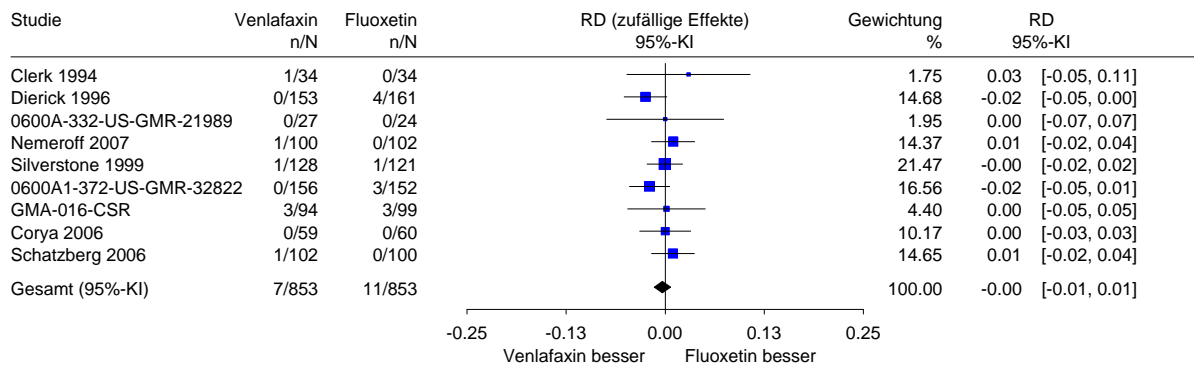


Heterogenität:  $Q=3.12$ ,  $df=4$  ( $p=0.538$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.22 ( $p=0.824$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 210: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, TZA: tri- und tetrazyklische Antidepressiva, vs.: versus

Suizidalität  
Venlafaxin vs. Fluoxetin



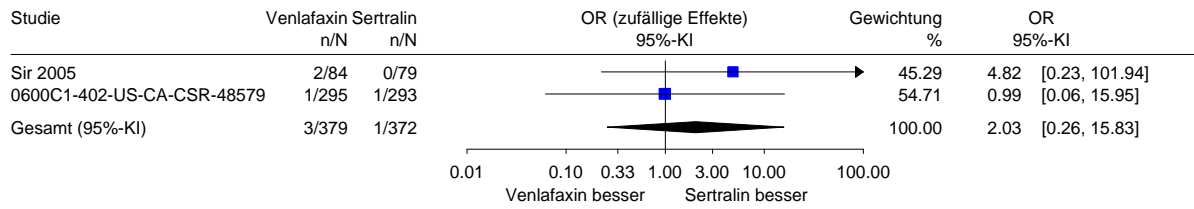
Heterogenität:  $Q=6.67$ ,  $df=8$  ( $p=0.573$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.68 ( $p=0.498$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 211: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Suizidalität

Venlafaxin vs. Sertralin



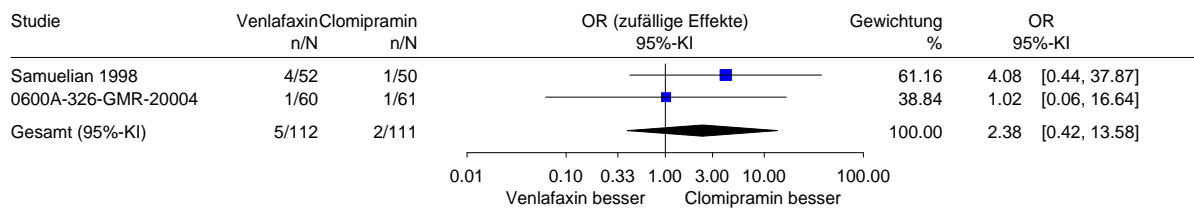
Heterogenität:  $Q=0.57$ ,  $df=1$  ( $p=0.449$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z$  Score= $0.68$  ( $p=0.499$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 212: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien, OR

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Suizidalität

Venlafaxin vs. Clomipramin



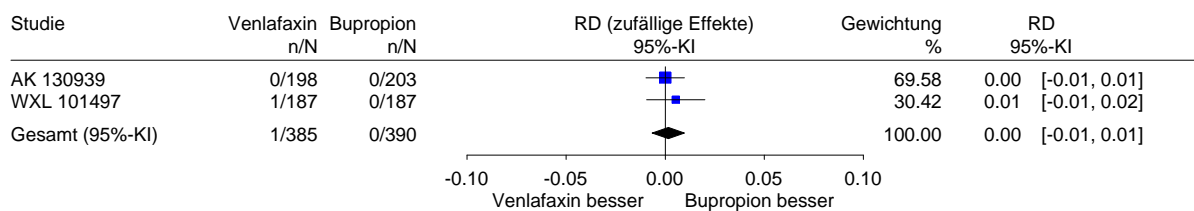
Heterogenität:  $Q=0.59$ ,  $df=1$  ( $p=0.444$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z$  Score= $0.98$  ( $p=0.329$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 213: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien, OR

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Suizidalität

Venlafaxin vs. Bupropion

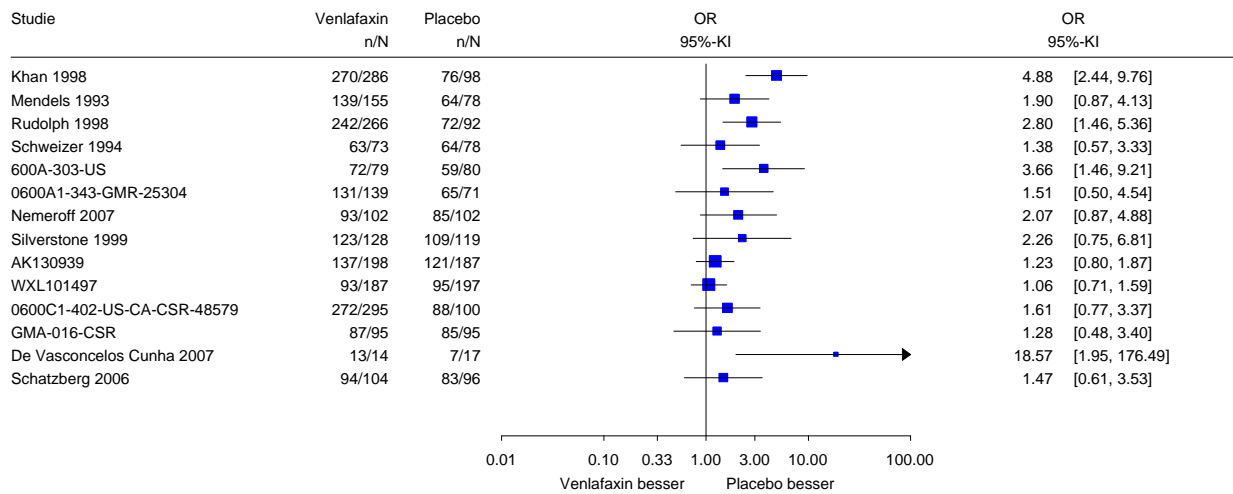


Heterogenität:  $Q=0.4$ ,  $df=1$  ( $p=0.526$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z$  Score= $0.39$  ( $p=0.696$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 214: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse (leichte Mängel)  
Venlafaxin vs. Placebo

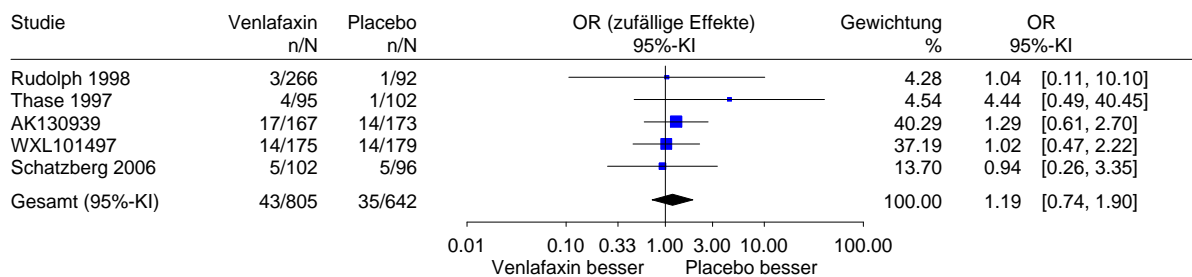


Heterogenität:  $Q=27$ ,  $df=13$  ( $p=0.012$ ),  $I^2=51.9\%$

Abbildung 215: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Hypertonierate (erhöhter diastolischer Blutdruck, Def. 1)  
Venlafaxin vs. Placebo

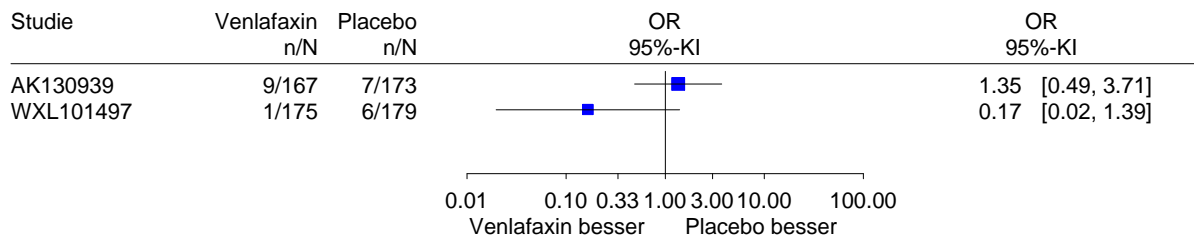


Heterogenität:  $Q=1.71$ ,  $df=4$  ( $p=0.790$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z$  Score=0.71 ( $p=0.476$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 216: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, diastolisch, Definition 1

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Hypertonierate (erhöhter systolischer Blutdruck, Def. 1)  
Venlafaxin vs. Placebo

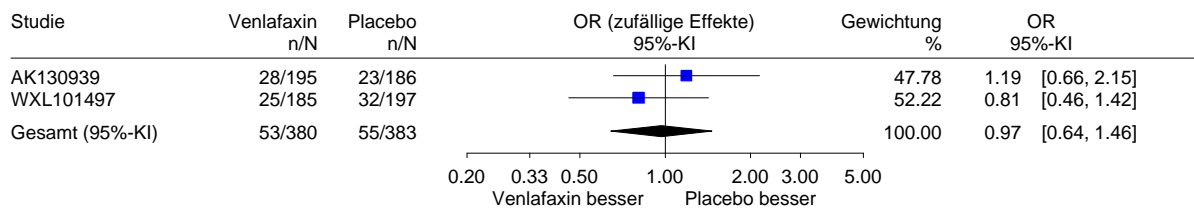


Heterogenität:  $Q=3.16$ ,  $df=1$  ( $p=0.076$ ),  $I^2=68.3\%$

Abbildung 217: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, systolisch, Definition 1

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Hypertonierate (erhöhter diastolischer Blutdruck, Def. 2)  
Venlafaxin vs. Placebo

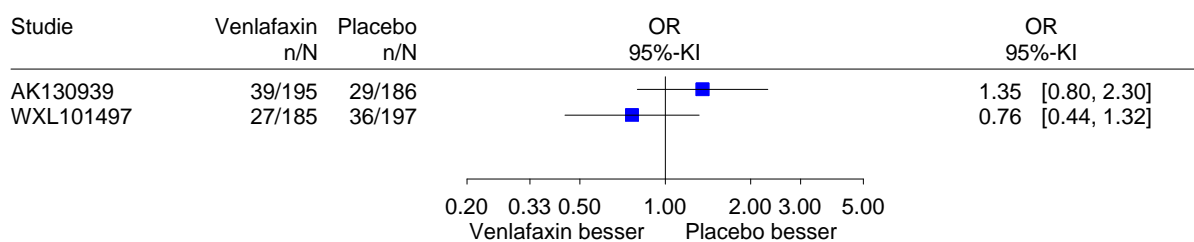


Heterogenität:  $Q=0.86$ ,  $df=1$  ( $p=0.353$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.15 ( $p=0.884$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 218: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, diastolisch, Definition 2

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Hypertonierate (erhöhter systolischer Blutdruck, Def. 2)  
Venlafaxin vs. Placebo

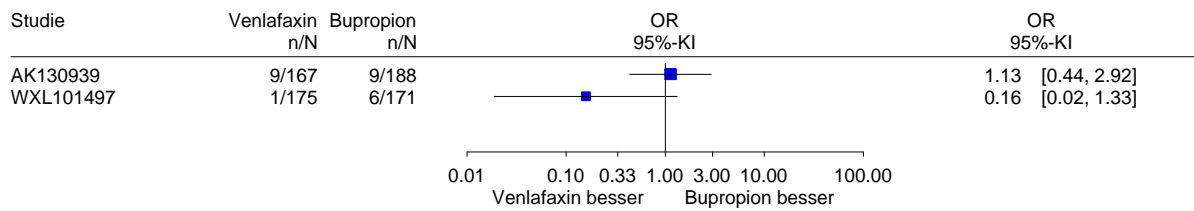


Heterogenität:  $Q=2.17$ ,  $df=1$  ( $p=0.140$ ),  $I^2=54\%$

Abbildung 219: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, systolisch, Definition 2

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Hypertonierate (erhöhter systolischer Blutdruck, Def. 1)  
Venlafaxin vs. Bupropion

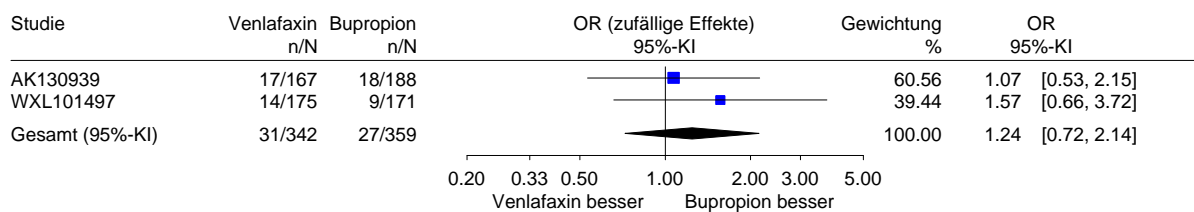


Heterogenität:  $Q=2.84$ ,  $df=1$  ( $p=0.092$ ),  $I^2=64.8\%$

Abbildung 220: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien, systolisch, Definition 1

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Hypertonierate (erhöhter diastolischer Blutdruck, Def. 1)  
Venlafaxin vs. Bupropion

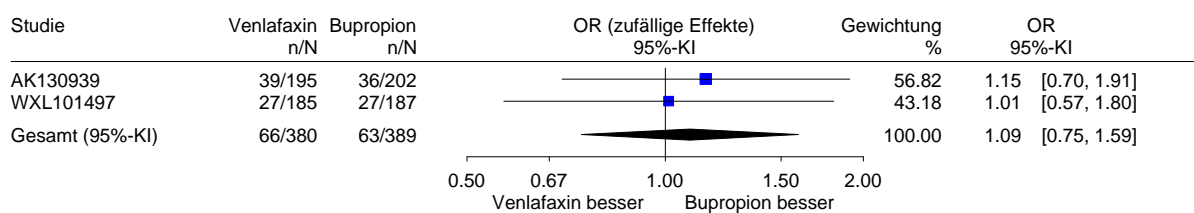


Heterogenität:  $Q=0.45$ ,  $df=1$  ( $p=0.503$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.79 ( $p=0.432$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 221: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien, diastolisch, Definition 1

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Hypertonierate (erhöhter systolischer Blutdruck, Def. 2)  
Venlafaxin vs. Bupropion

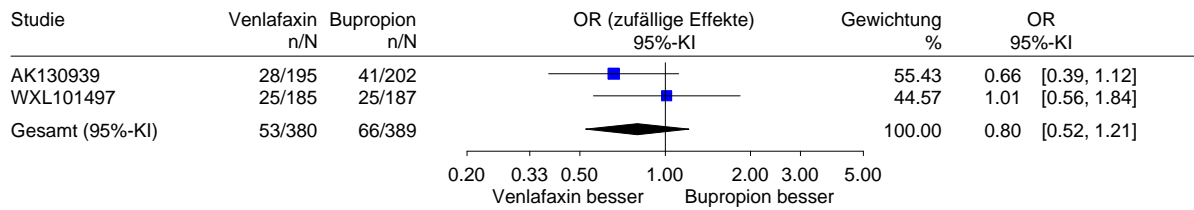


Heterogenität:  $Q=0.11$ ,  $df=1$  ( $p=0.740$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.45 ( $p=0.656$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 222: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien, systolisch, Definition 2

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Hypertonierate (erhöhter diastolischer Blutdruck, Def. 2)  
Venlafaxin vs. Bupropion

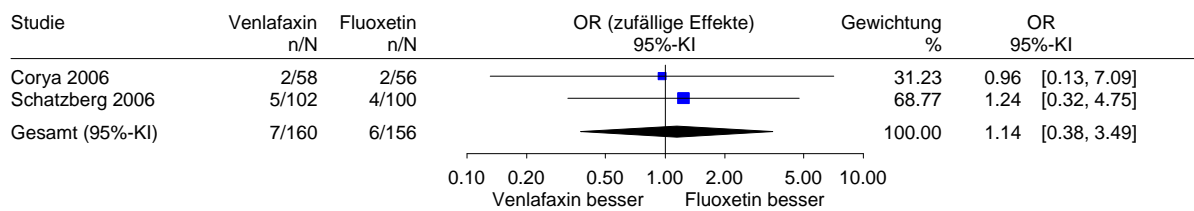


Heterogenität:  $Q=1.12$ ,  $df=1$  ( $p=0.289$ ),  $I^2=11.1\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.06 ( $p=0.290$ ),  $\tau^2=0.010$

Abbildung 223: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien, diastolisch, Definition 2

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Hypertonierate (erhöhter diastolischer Blutdruck)  
Venlafaxin vs. Fluoxetin



Heterogenität:  $Q=0.04$ ,  $df=1$  ( $p=0.839$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.24 ( $p=0.812$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 224: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien, diastolisch

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, OR: Odds Ratio, vs.: versus

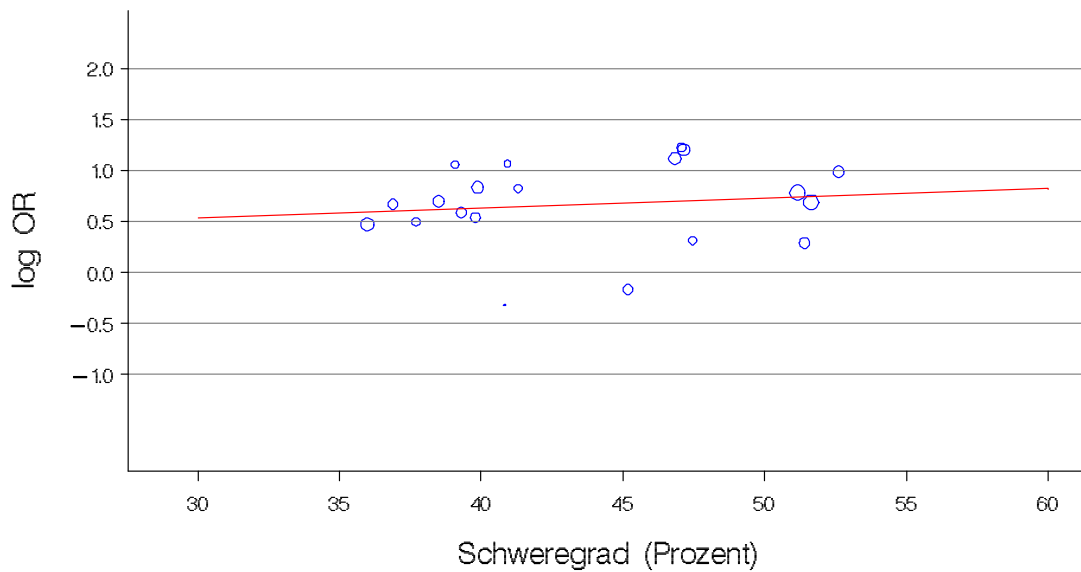


Abbildung 225: Meta-Regression Schweregrad, Venlafaxin vs. Placebo, Ansprechen (Steigungsparameter: 0,0086;  $p = 0,54$  (Interaktionstest))

OR: Odds Ratio

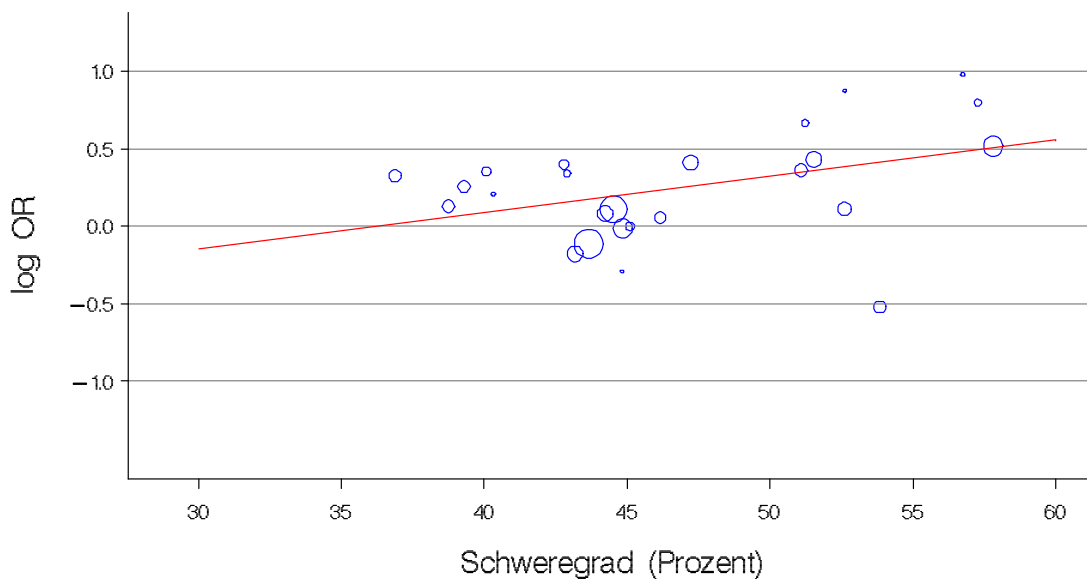


Abbildung 226: Meta-Regression Schweregrad, Venlafaxin vs. SSRI, Ansprechen (Steigungsparameter: 0,1793;  $p = 0,08$  (Interaktionstest))

OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

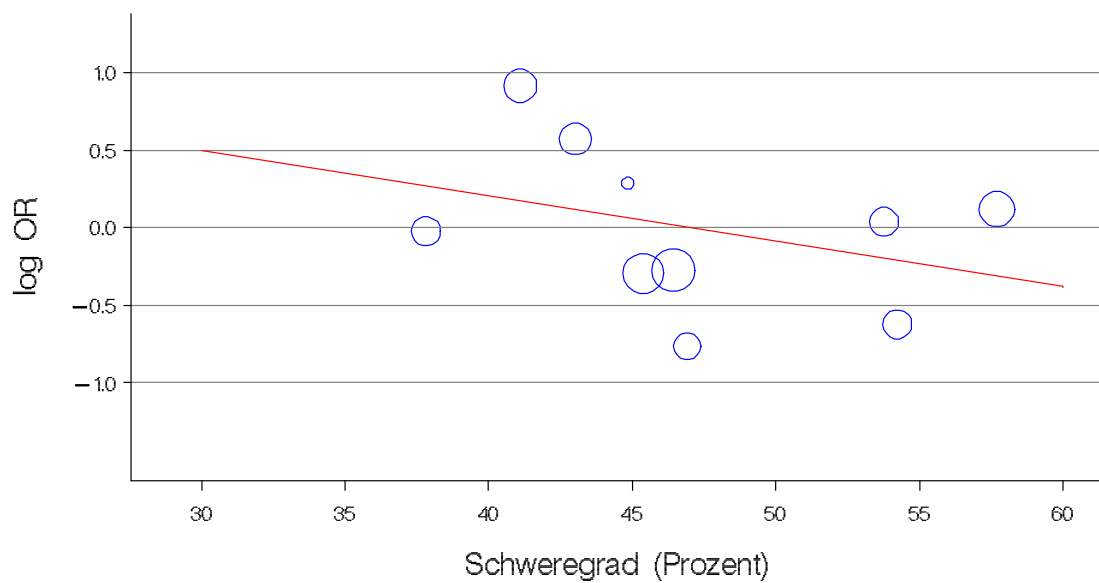


Abbildung 227: Meta-Regression Schweregrad, Venlafaxin vs. TZA, Ansprechen (Steigungsparameter: -0,0270;  $p = 0,32$  (Interaktionstest))

OR: Odds Ratio, TZA: tri- und tetrazyklische Antidepressiva

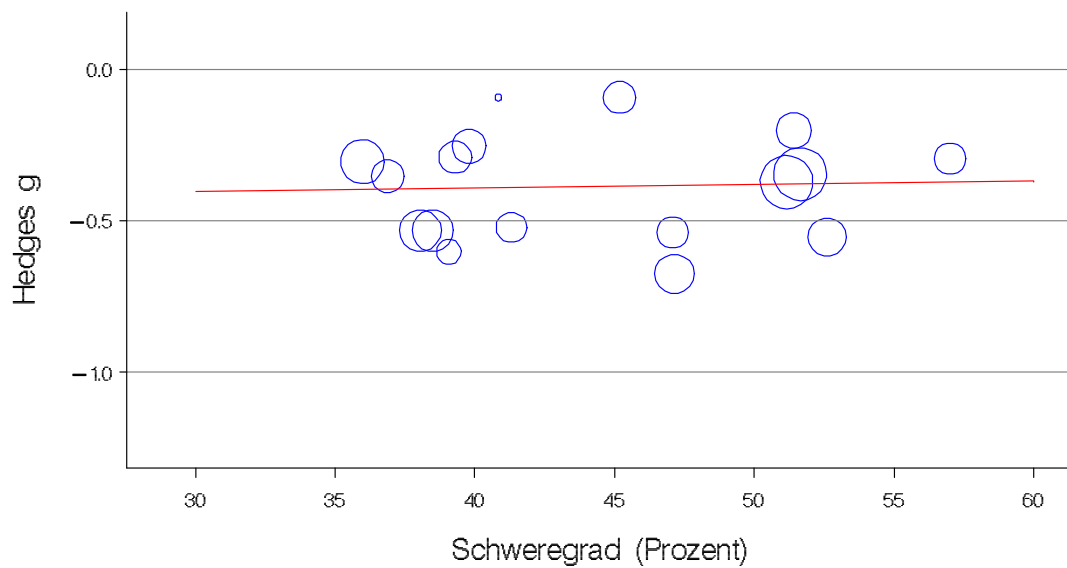


Abbildung 228: Meta-Regression Schweregrad, Venlafaxin vs. Placebo, Depressionsskalen-Gesamtscore (Steigungsparameter: -0,0101;  $p = 0,74$  (Interaktionstest))



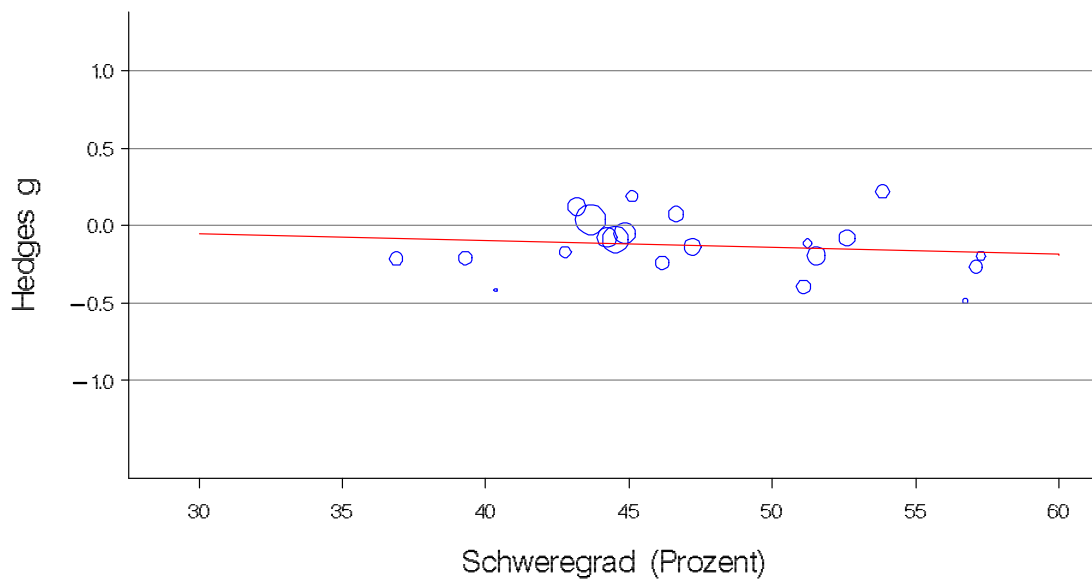


Abbildung 229: Meta-Regression Schweregrad, Venlafaxin vs. SSRI, Depressionsskalen-Gesamtscore (Steigungsparameter: -0,0058;  $p = 0,38$  (Interaktionstest))

SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

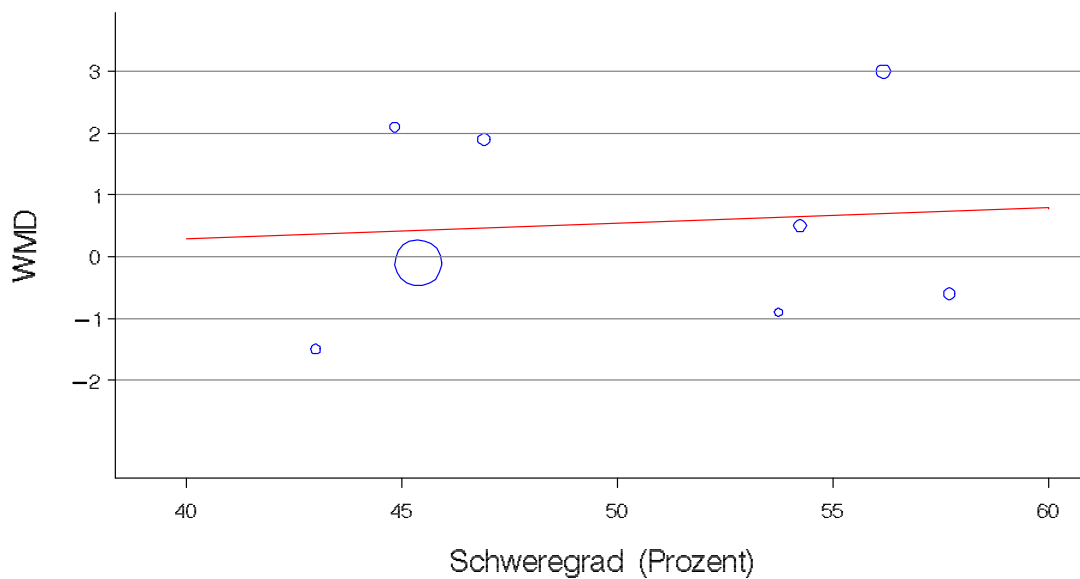
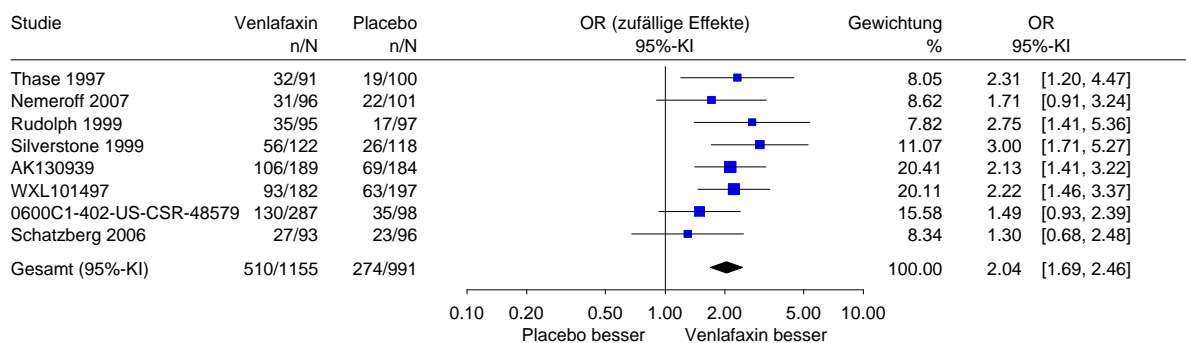


Abbildung 230: Meta-Regression Schweregrad, Venlafaxin vs. TZA, Depressionsskalen-Gesamtscore (Steigungsparameter: 0,0611;  $p = 0,61$  (Interaktionstest))

TZA: tri- und tetrazyklische Antidepressiva, WMD: Weighted Mean Difference

Remission  
Venlafaxin vs. Placebo

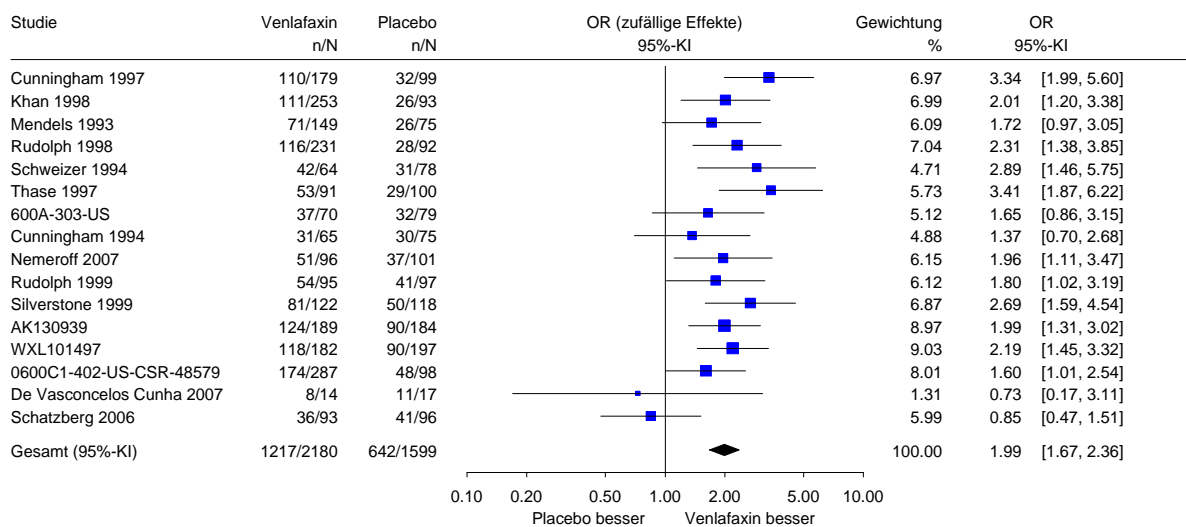


Heterogenität:  $Q=6.75$ ,  $df=7$  ( $p=0.455$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=7.47$  ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 231: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response  
Venlafaxin vs. Placebo

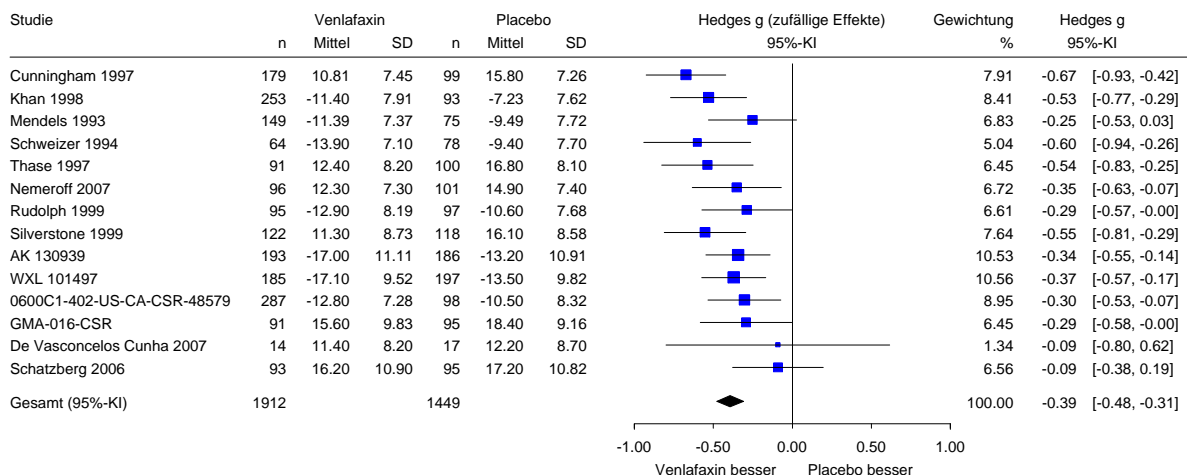


Heterogenität:  $Q=22.75$ ,  $df=15$  ( $p=0.090$ ),  $I^2=34.1\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=7.83$  ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.041$

Abbildung 232: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt  
Venlafaxin vs. Placebo

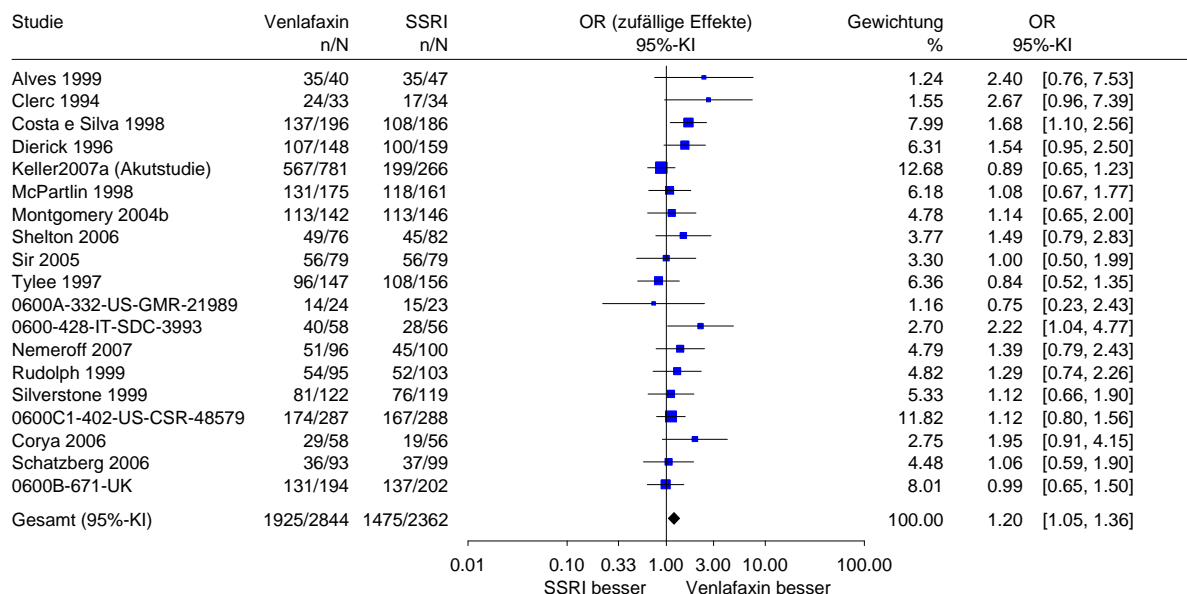


Heterogenität:  $Q=17.76$ ,  $df=13$  ( $p=0.167$ ),  $I^2=26.8\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-9.19$  ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.007$

Abbildung 233: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Response  
Venlafaxin vs. SSRI

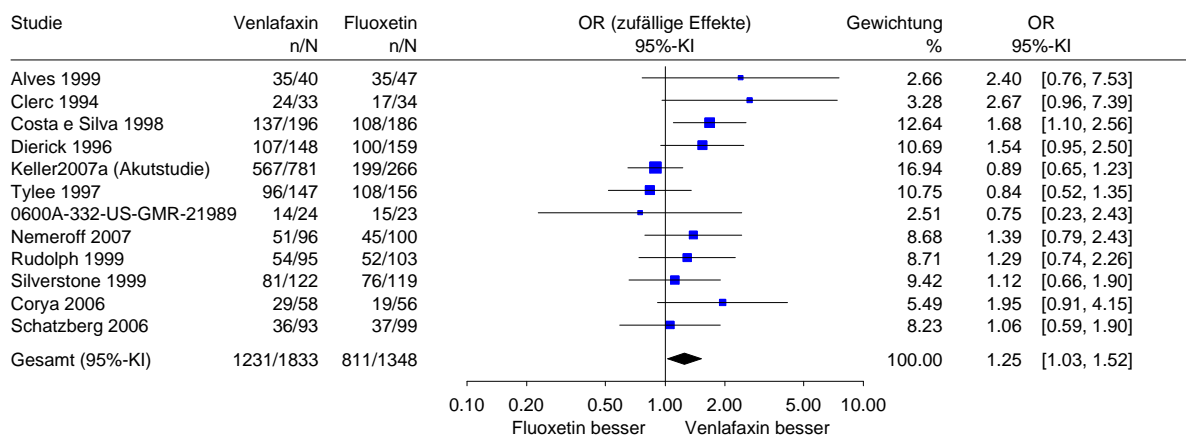


Heterogenität:  $Q=19.86$ ,  $df=18$  ( $p=0.341$ ),  $I^2=9.4\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=2.74$  ( $p=0.006$ ),  $\tau^2=0.008$

Abbildung 234: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Response  
Venlafaxin vs. Fluoxetin

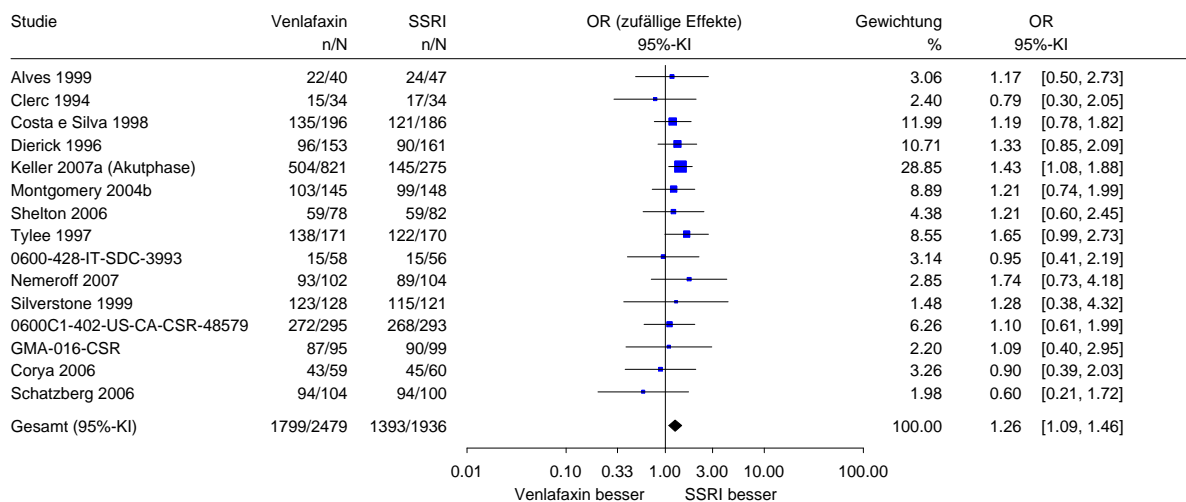


Heterogenität:  $Q=15.46$ ,  $df=11$  ( $p=0.162$ ),  $I^2=28.8\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=2.24$  ( $p=0.025$ ),  $\tau^2=0.032$

Abbildung 235: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse  
Venlafaxin vs. SSRI

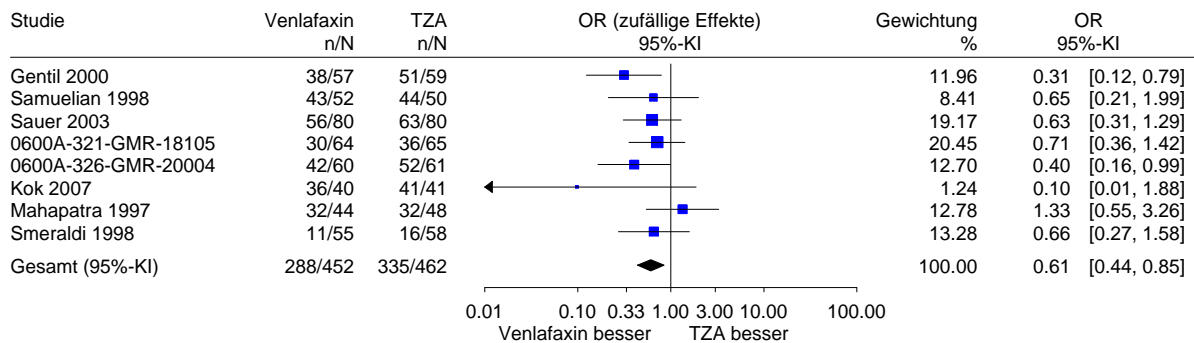


Heterogenität:  $Q=6.76$ ,  $df=14$  ( $p=0.944$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=3.09$  ( $p=0.002$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 236: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse  
Venlafaxin vs. TZA

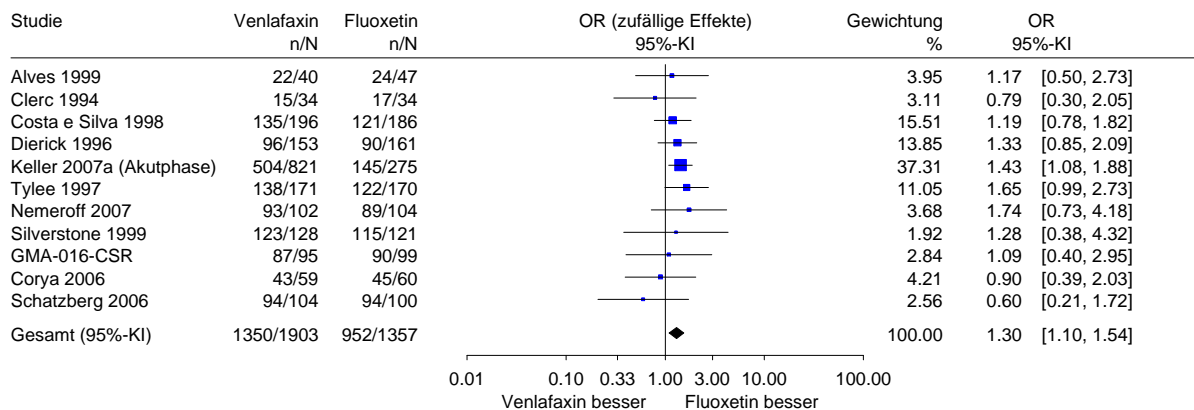


Heterogenität:  $Q=7.45$ ,  $df=7$  ( $p=0.384$ ),  $I^2=6\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-2.95 ( $p=0.003$ ),  $\tau^2=0.014$

Abbildung 237: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, TZA: Tri- und tetrazyklische Antidepressiva, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse  
Venlafaxin vs. Fluoxetin

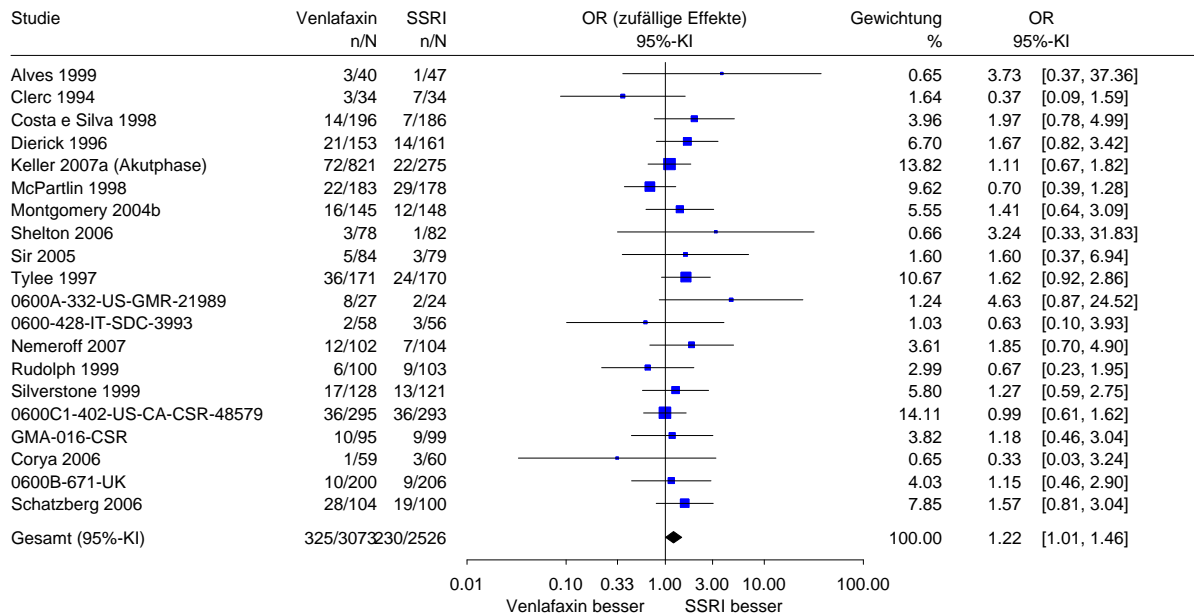


Heterogenität:  $Q=5.97$ ,  $df=10$  ( $p=0.818$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=3.06 ( $p=0.002$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 238: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Venlafaxin vs. SSRI

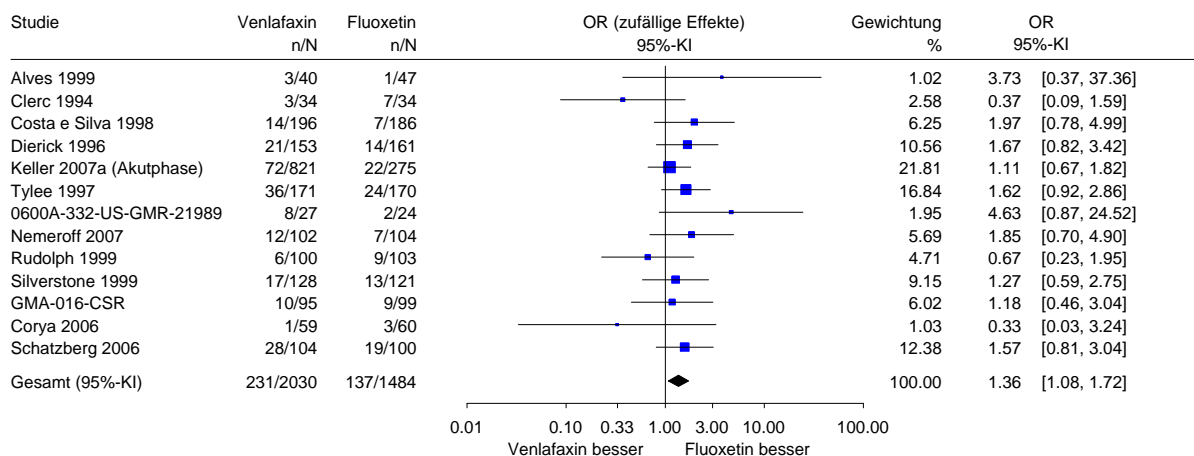


Heterogenität:  $Q=18$ ,  $df=19$  ( $p=0.522$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z$  Score= $2.08$  ( $p=0.038$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 239: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Venlafaxin vs. Fluoxetin

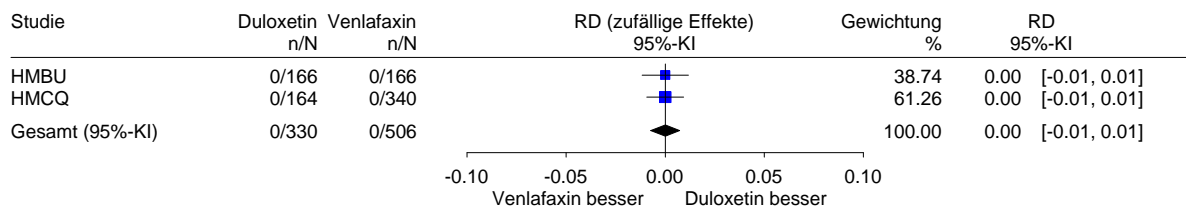


Heterogenität:  $Q=11.69$ ,  $df=12$  ( $p=0.470$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z$  Score= $2.61$  ( $p=0.009$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 240: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Mortalität  
Duloxetin vs. Venlafaxin

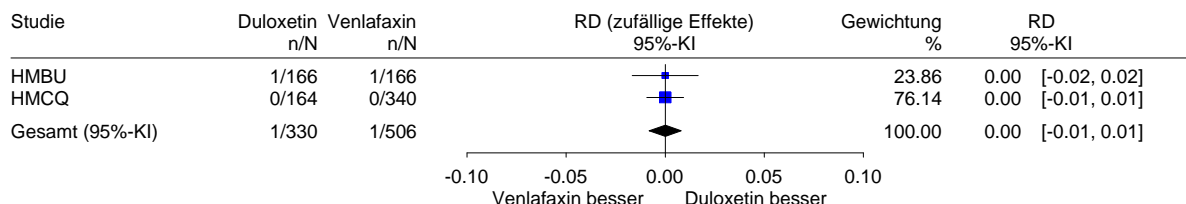


Heterogenität:  $Q=0$ ,  $df=1$  ( $p=1.000$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\ Score=0$  ( $p=1.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 241: Meta-Analyse Mortalität, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Suizidalität  
Duloxetin vs. Venlafaxin

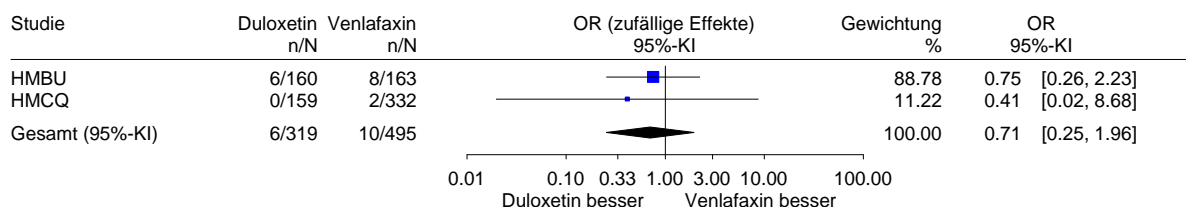


Heterogenität:  $Q=0$ ,  $df=1$  ( $p=1.000$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\ Score=0$  ( $p=1.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 242: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Hypertonierate  
Duloxetin vs. Venlafaxin



Heterogenität:  $Q=0.13$ ,  $df=1$  ( $p=0.715$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\ Score=-0.67$  ( $p=0.503$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 243: Meta-Analyse Bluthochdruck, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich, OR

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Tabelle 146: HAMD-17 – Gesamtscore nach Schweregrad (Duloxetin; primäre Auswertung; Studien mit angekündigter Analyse)

Kontrolle Studie Cut-off	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>Kurzzeit-Studien (Akuttherapie)</b>						
<b>lediglich placebokontrolliert</b>						
Detke 2002a						
≥ 19						
Duloxetin 60 mg	82	22,10 (2,46)	-9,66 (6,90)	k. A.; 0,377		LOCF
Placebo	88	22,33 (2,82)	-8,47 (8,12)			
< 19						
Duloxetin 60 mg	41	16,63 (0,99)	-7,39 (6,30)	k. A.; 0,020		
Placebo	48	17,13 (0,98)	-5,00 (6,65)			
Detke 2002b						
≥ 19						
Duloxetin 60 mg	91	23,09 (3,41)	-10,14 (7,67)	k. A.; < 0,001		LOCF
Placebo	81	22,95 (2,69)	-5,94 (7,23)			
< 19						
Duloxetin 60 mg	30	16,67 (1,12)	-6,53 (5,12)	k. A.; 0,042		
Placebo	34	16,65 (1,15)	-3,29 (5,74)			
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>						
Detke 2004 (Akutphase)						
≥ 19						
Duloxetin 80 mg	62	21,76 (2,67)	-11,00 (6,32)	k. A.; 0,025	k. A.; 0,296	LOCF
Duloxetin 120 mg	59	22,17 (2,46)	-12,31 (6,87)	k. A.; 0,001	k. A.; 0,991	
Paroxetin 20 mg	56	22,48 (3,09)	-12,16 (5,68)	k. A.; 0,001		
Placebo	62	21,90 (2,17)	-8,56 (5,32)			
< 19						
Duloxetin 80 mg	31	16,13 (1,43)	-8,84 (4,26)	k. A.; 0,413	k. A.; 0,661	
Duloxetin 120 mg	34	16,71 (1,49)	-9,62 (4,76)	k. A.; 0,269	k. A.; 0,869	
Paroxetin 20 mg	29	15,97 (1,92)	-8,93 (5,92)	k. A.; 0,222		
Placebo	31	15,77 (1,96)	-7,19 (5,10)			

(Fortsetzung)



Tabelle 146 (Fortsetzung): HAMD-17 – Gesamtscore nach Schweregrad (Duloxetin; primäre Auswertung; Studien mit angekündigter Analyse)

Kontrolle Studie Cut-off	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>						
Goldstein 2002						
≥ 19						
Duloxetin 40–120 mg	37	21,51 (2,22)	-9,30 (7,49)	<i>k. A.</i> ; 0,121	<i>k. A.</i> ; 0,348	<i>LOCF</i>
Fluoxetin 20 mg	13	22,15 (2,41)	-7,77 (8,94)	<i>k. A.</i> ; 0,860		
Placebo	39	22,62 (2,58)	-6,72 (6,07)			
< 19						
Duloxetin 40–120 mg	31	14,84 (2,42)	-6,16 (5,99)	<i>k. A.</i> ; 0,325	<i>k. A.</i> ; 0,525	
Fluoxetin 20 mg	20	15,10 (2,65)	-5,00 (6,51)	<i>k. A.</i> ; 0,785		
Placebo	27	14,85 (2,43)	-5,15 (6,23)			
Goldstein 2004						
≥ 19						
Duloxetin 80 mg	39	21,92 (2,79)	-9,74 (8,07)	<i>k. A.</i> ; 0,002	<i>k. A.</i> ; 0,765	<i>LOCF</i>
Paroxetin 20 mg	33	22,91 (2,58)	-7,70 (8,03)	<i>k. A.</i> ; 0,006		
Placebo	36	22,06 (2,87)	-3,08 (5,86)			
< 19						
Duloxetin 80 mg	47	14,85 (2,87)	-6,04 (6,97)	<i>k. A.</i> ; 0,692	<i>k. A.</i> ; 0,513	
Paroxetin 20 mg	51	14,25 (3,06)	-5,00 (8,08)	<i>k. A.</i> ; 0,790		
Placebo	52	13,83 (3,26)	-4,90 (6,74)			

(Fortsetzung)

Tabelle 146 (Fortsetzung): HAMD-17 – Gesamtscore nach Schweregrad (Duloxetin; primäre Auswertung; Studien mit angekündigter Analyse)

Kontrolle Studie Cut-off	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>						
<b>HMAQ-B</b>						
≥ 19						
Duloxetin 40–120 mg	34	22,71 (3,49)	-6,82 (8,13)	<i>k. A.; 0,501</i>	<i>k. A.; 0,852</i>	<i>LOCF</i>
Fluoxetin 20 mg	23	22,96 (2,72)	-6,61 (7,45)	<i>k. A.; 0,427</i>		
Placebo	36	22,64 (3,34)	-8,14 (7,07)			
< 19						
Duloxetin 40–120 mg	47	14,38 (3,05)	-5,83 (6,35)	<i>k. A.; 0,202</i>	<i>k. A.; 0,550</i>	
Fluoxetin 20 mg	14	15,21 (2,29)	-7,79 (5,24)	<i>k. A.; 0,149</i>		
Placebo	36	14,00 (3,82)	-3,44 (6,94)			
<b>HMAT-A</b>						
≥ 19						
Duloxetin 80 mg	35	22,17 (2,73)	-8,11 (7,81)	<i>k. A.; 0,229</i>	<i>k. A.; 0,136</i>	<i>LOCF</i>
Paroxetin 20 mg	42	22,90 (2,55)	-7,21 (7,16)	<i>k. A.; 0,742</i>		
Placebo	43	21,63 (2,62)	-5,93 (6,08)			
< 19						
Duloxetin 80 mg	46	13,85 (3,33)	-3,59 (4,92)	<i>k. A.; 0,337</i>	<i>k. A.; 0,068</i>	
Paroxetin 20 mg	45	13,36 (4,02)	-5,24 (6,74)	<i>k. A.; 0,007</i>		
Placebo	46	14,20 (3,19)	-2,74 (7,31)			

(Fortsetzung)

Tabelle 146 (Fortsetzung): HAMD-17 – Gesamtscore nach Schweregrad (Duloxetin; primäre Auswertung; Studien mit angekündigter Analyse)

Kontrolle Studie Cut-off	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswer- tung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)</b>						
Nierenberg 2007 (Akutphase) <sup>c</sup>						
Duloxetin 60 mg	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	
Escitalopram 10 mg	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	
Placebo	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>			
Pigott 2007 ((Akut-) und Extensionsphase) <sup>c</sup>						
Duloxetin 60–120 mg	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	
Escitalopram 10–20 mg	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	
Placebo	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	.		
Perahia 2006b						
≥ 19						
Duloxetin 80 mg	78	22,06 (2,56)	-12,10 (6,15)	<i>k. A.</i> ; 0,109	<i>k. A.</i> ; 0,990	<i>LOCF</i>
Duloxetin 120 mg	85	22,54 (3,66)	-12,19 (6,03)	<i>k. A.</i> ; 0,067	<i>k. A.</i> ; 0,844	
Paroxetin 20 mg	78	22,18 (2,27)	-11,76 (6,55)	<i>k. A.</i> ; 0,107		
Placebo	73	22,08 (2,97)	-10,81 (5,80)			
< 19						
Duloxetin 80 mg	15	17,33 (1,23)	-8,60 (4,14)	<i>k. A.</i> ; 0,992	<i>k. A.</i> ; 0,550	
Duloxetin 120 mg	17	15,59 (3,54)	-9,35 (3,52)	<i>k. A.</i> ; 0,442	<i>k. A.</i> ; 0,190	
Paroxetin 20 mg	19	16,32 (3,13)	-7,05 (7,66)	<i>k. A.</i> ; 0,490		
Placebo	26	16,35 (1,98)	-7,69 (5,03)			

(Fortsetzung)

Tabelle 146 (Fortsetzung): HAMD-17 – Gesamtscore nach Schweregrad (Duloxetin; primäre Auswertung; Studien mit angekündigter Analyse)

Kontrolle Studie Cut-off	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)	Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert		Auswertung
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>ältere Patienten</b>						
Raskin 2007 Wise 2007 ≥ 24						
Duloxetin 60 mg	29	26,28 (2,83)	-11,79 (7,78)	<i>k. A.; 0,004</i>		<i>LOCF</i>
Placebo	16	26,06 (1,69)	-5,06 (6,42)			
< 24						
Duloxetin 60 mg	172	17,49 (3,84)	-5,66 (6,52)	<i>k. A.; 0,014</i>		
Placebo	86	17,62 (3,53)	-3,60 (5,73)			
<b>Langzeitstudie (Rückfallprävention)</b>						
Perahia 2006a (Extensionsphase) ≥ 19 (25)						
Duloxetin 60 mg	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>n. s.</i>	<i>LOCF</i>
Placebo	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>		
< 19 (25)						
Duloxetin 60 mg	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>n. s.</i>	
Placebo	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>		
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>						
a: Zahl der Patienten in der Auswertung						
b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik						
c: Cut-off im Studienprotokoll nicht genannt						
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, k. A.: keine Angaben, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus						

Tabelle 147: Depressionsendpunkte nach Schweregrad (Venlafaxin; Studien mit angekündigter Analyse)

Kontrolle Studie Cut-off	N <sup>a</sup>	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende <sup>b</sup> (SD)	mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b,c</sup> (SE)	Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert	
					vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
<b>mittlere Veränderung des Gesamtscores in den Depressionsskalen, Kurzzeitstudien (Akuttherapie)</b>						
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>						
Sir 2005, HAMD ≥ 26						
Venlafaxin 75–225 mg	46	k. A.	k. A.	-15,4 (1,60)	2,3 (-1,5; 6,2); 0,24	
Sertraline 50–150 mg	38	k. A.	k. A.	-17,8 (1,66)		
Lemoine 2007, HAMD ≥ 25						
Venlafaxin 75–150 mg	110	27,8 (2,5)	11,2 (6,9)	k. A.	k. A.; „n. s.“	
Agomelatin 25–50 mg	103	28,0 (2,2)	11,2 (7,0)	k. A.		
<b>aktiv- und placebokontrolliert</b>						
AK130939						
MADRS ≤ 30						
Venlafaxin XR 75–150 mg	96	k. A.	k. A.	-15,4 (1,0)	k. A.	k. A.
Bupropion XL 150–300 mg	104	k. A.	k. A.	-12,3 (1,0)	k. A.	
Placebo	81	k. A.	k. A.	-11,3 (1,1)		
MADRS > 30						
Venlafaxin XR 75–150 mg	93	k. A.	k. A.	-20,5 (1,2)	k. A.	k. A.
Bupropion XL 150–300 mg	98	k. A.	k. A.	-19,2 (1,2)	k. A.	
Placebo	103	k. A.	k. A.	-16,6 (1,2)		
WXL101497						
MADRS ≤ 30						
Venlafaxin XR 75–150 mg	101	k. A.	k. A.	-16,3 (0,81)	k. A.	k. A.
Bupropion XL 150–300 mg	105	k. A.	k. A.	-16,1 (0,81)	k. A.	
Placebo	106	k. A.	k. A.	-13,2 (0,84)		
MADRS > 30						
Venlafaxin XR 75–150 mg	81	k. A.	k. A.	-18,9 (1,15)	k. A.	k. A.
Bupropion XL 150–300 mg	82	k. A.	k. A.	-16,1 (1,20)	k. A.	
Placebo	91	k. A.	k. A.	-14,1 (1,02)		

(Fortsetzung)

Tabelle 147 (Fortsetzung): Depressionsendpunkte nach Schweregrad (Venlafaxin; Studien mit angekündigter Analyse)

<b>Remission / Ansprechraten</b>						
	N <sup>a</sup>	Remissionsrate N (%) <sup>b,d</sup>	Ansprechraten N (%) <sup>b,d</sup>	Behandlungsunterschied <sup>b</sup> p-Wert		
				vs. Placebo	vs. aktiven Komparator	
<b>Kurzzeitstudien (Akuttherapie)</b>						
<b>lediglich aktivkontrolliert</b>						
Sir 2005						
HAMD $\geq$ 26						
Venlafaxin 75–225 mg	42	k. A. (52,4 %)	k. A. (71,4 %)			p-Wert Remission = 0,27
Sertraline 50–150 mg	38	k. A. (63,2 %)	k. A. (71,1 %)			p-Wert Response = 0,82
<b>ältere Patienten</b>						
Schatzberg 2006 <sup>c</sup>						
HAMD $\geq$ 21						
Venlafaxin IR 75–225 mg	k. A. <sup>f</sup>	k. A. (26 %)	k. A.			Overall p-Wert: 0,168
Fluoxetin 20–60 mg	k. A.	k. A. (13 %)	k. A.			
Placebo	k. A.	k. A. (20 %)	k. A.			
HAMD < 21						
Venlafaxin IR 75–225 mg	k. A.	k. A. (33 %)	k. A.			Overall p-Wert: 0,870
Fluoxetin 20–60 mg	k. A.	k. A. (33 %)	k. A.			
Placebo	k. A.	k. A. (29 %)	k. A.			
<b>Rezidivrate, Langzeitstudie (Rezidivprophylaxe)</b>						
<b>Kontrolle Studie Cut-off</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Zeitraum</b>	<b>Rezidivrate<sup>d,g</sup></b>	<b>Geschätzte Rezidivwahrscheinlichkeit<sup>h</sup></b>	<b>Behandlungsunterschied p-Werte<sup>i</sup></b>	
					vs. Placebo	vs. aktiven Komparator
Montgomery 2004a						
CGI $\leq$ 2						
Venlafaxin IR 100–200 mg	89	12 Monate	k. A.	21 %		< 0,001
Placebo	79		k. A.	55 %		

(Fortsetzung)

Tabelle 147 (Fortsetzung): Depressionsendpunkte nach Schweregrad (Venlafaxin; Studien mit angekündigter Analyse)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.*

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung

c: Negative Änderung im Lauf der Studie: Verbesserung der Symptomatik

d: Wenn nicht anders angegeben: Daten zu Definitionen aus Tabelle 55

e: Aus Post-hoc-Analyse

f: Keine Subgruppenaufteilung angegeben, Gesamtzahl Patienten in der HAMD- Auswertung: Venlafaxin: 93, Fluoxetin: 99, Placebo: 96.

g: Anzahl der Patienten mit Rückfall bzw. Rezidiv (%)

h: Kaplan-Meier-Schätzer in %

i: log-rank-Test

CGI: Clinical Global Impressions Scale, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, IR: immediate release, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, k. A.: keine Angaben, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus, XL / XR: extended release

**Anhang G – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen**

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

**Externe Sachverständige, Berichterstellung**

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>	<b>Frage 8</b>
Prof. Dr. Thomas Becker	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Markus Kösters, Dipl.-Psych.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Dr. Stefan Weinmann	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein

**Externer Reviewer**

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>	<b>Frage 8</b>
Dr. Hans Wille	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein



Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma<sup>1</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut<sup>2</sup> finanziell profitieren könnte?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt<sup>3</sup> beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren - auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?<sup>4</sup>

*Frage 4:* Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und/oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z.B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

---

<sup>1</sup> Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z.B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

<sup>2</sup> Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

<sup>3</sup> „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z.B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

<sup>4</sup> Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 7:* Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 8:* Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?