

## **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 Begleit- symptome	Uner- wünschte Ereignisse	Sexuelle Dysfunktion	Gesund- heits- bezogene Lebens- qualität	Soziales Funktions- niveau
<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>	1,95 [1,61; 2,36]		n. r.	0,96 [0,80; 1,15]
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>c</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>c</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>c</sup> 0,28 [0,10; 0,45] <sup>g</sup> ; -3,08 [-4,40; -1,76] <sup>c</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>c</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  $0,06$ ). 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], 0,81 [0,64; 1,02]). 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 Begleitsymptome	Unerwünschte Ereignisse	Sexuelle Dysfunktion	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Soziales Funktionsniveau
<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>c</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>c</sup>			
Angst (HAMA; HADS; BSA; Covi)	-2,85 [-3,90; -1,80] <sup>c</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>c</sup>	0,09 [-0,98; 1,16] <sup>c</sup>
Energie (MEI)	7,19 [4,27; 10,12] <sup>c</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>c</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>c</sup>	
Soziales Funktionsniveau (SAS-SR; SDS)	Relevanz unsicher aufgrund fehlender Daten <sup>b</sup> ; -3,06 [-4,19; -1,93] <sup>c</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 Venlafaxin-Gruppe 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

	<b>Depression</b>	<b>Einzel- und Begleit- symptome</b>	<b>Uner- wünschte Ereignisse</b>	<b>Sexuelle Dysfunktion</b>	<b>Gesund- heits- bezogene Lebens- qualität</b>	<b>Soziales Funktions- niveau</b>
<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>c</sup> ; -0,06 [-0,09; -0,02] <sup>c</sup> , -0,23 [-0,38; -0,09] <sup>c</sup> ; 1,60 [0,34; 2,85] <sup>c</sup> , 0,19 [0,04; 0,34] <sup>c</sup>
Soziales Funktionsniveau (SDS)	1,60 [0,46; 2,75] <sup>c</sup> , 0,21 [0,06; 0,35] <sup>c</sup>
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	

### 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.