

IQWiG-Berichte – Nr. 328

**Vortioxetin**  
**(Addendum zum Auftrag A15-16)**

**Addendum**

Auftrag: A15-37  
Version: 1.0  
Stand: 24.09.2015

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Vortioxetin (Addendum zum Auftrag A15-16)

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

08.09.2015

**Interne Auftragsnummer:**

A15-37

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Natalia Wolfram
- Gertrud Egger
- Sibylle Sturtz
- Beate Wieseler

**Schlagwörter:** Vortioxetin, Depressive Störung, Nutzenbewertung

**Keywords:** Vortioxetine, Depressive Disorder, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung der mit der Stellungnahme eingereichten Daten.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Vorgelegte zusätzliche Auswertungen zum indirekten Vergleich .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Bewertung der Studie 318 .....</b>	<b>4</b>
2.2.1 Fragestellung .....	4
2.2.2 Beschreibung der Studie.....	4
2.2.3 Liste der Quellen für die bewertete Studie.....	10
<b>3 Literatur .....</b>	<b>11</b>

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Charakterisierung der bewerteten Studie – RCT, direkter Vergleich: Vortioxetin vs. Escitalopram.....	5
Tabelle 2: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Vortioxetin vs. Escitalopram .....	6
Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Vortioxetin vs. Escitalopram.....	8

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Studiendesigns der Studie 318 ..... 7

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SSRI	selective serotonin re-uptake inhibitor (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.09.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A15-16 (Vortioxetin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte im Dossier zu Vortioxetin für die Bewertung der Akuttherapie von Patienten mit mittelgradigen und schweren Episoden einer Major Depression einen adjustierten indirekten Vergleich im Vergleich zu dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Citalopram über einen Brückenkomparator Placebo vorgelegt [2]. Die Dossierbewertung zu Vortioxetin ergab, dass die vom pU vorgelegten Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin nicht geeignet waren. Dies lag maßgeblich daran, dass der pU den Studienpool für die Meta-Analysen des indirekten Vergleichs inadäquat eingeschränkt und die vorliegende Evidenz unvollständig berücksichtigt hat [1].

Mit seiner Stellungnahme hat der pU ergänzende Analysen zum indirekten Vergleich vorgelegt, die über Angaben im Dossier hinausgehen. Darüber hinaus verwies der pU in seinen Stellungnahmen auf eine direkt vergleichende Studie von Vortioxetin gegenüber dem SSRI Escitalopram (Studie 318) [3], die der pU im Dossier nicht zur Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossen hat. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der zusätzlichen Daten zum indirekten Vergleich sowie der Studie 318 beauftragt.

Im nachfolgenden Kapitel 2 werden auftragsgemäß beide Fragestellungen separat bewertet.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung der mit der Stellungnahme eingereichten Daten

### 2.1 Vorgelegte zusätzliche Auswertungen zum indirekten Vergleich

Der pU hat in seine Bewertung im Dossier zunächst 14 Studien zu Vortioxetin und 10 Studien zu Citalopram in den Ausgang-Studienpool für den indirekten Vergleich eingeschlossen. Im Weiteren nahm der pU allerdings auf Basis seiner Betrachtungen zur Heterogenität der Studienergebnisse zu Vortioxetin im Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik eine Auswahl von Studien vor. Er schloss in den indirekten Vergleich ausschließlich Studien mit vorwiegend europäischen Patienten (Studien mit  $\geq 80\%$  Europäern in der Gesamtpopulation) ein. Dies führte dazu, dass Evidenz maßgeblich eingeschränkt und nur 3 der 12 potenziell relevanten Studien zu Vortioxetin (11492, 305, 13267A) und 4 der 8 potenziell relevanten Studien zu Citalopram (899003, 89303, 89306, Gastpar 2006) berücksichtigt wurden [2]. 4 vom pU eingeschlossenen Studien (jeweils 2 Studien zu Vortioxetin und Citalopram) waren aufgrund nicht zulassungskonformer Dossierungen nicht relevant [1].

Der indirekte Vergleich des pU wurde für die Bewertung des Zusatznutzens in der Dossierbewertung nicht berücksichtigt. Insbesondere wurde kritisiert, dass die Untersuchung des pU zur Heterogenität unzureichend war und sich ausschließlich auf die Faktoren Dosis und Region beschränkte. Unabhängig von der Frage, ob die Beschränkung des Studienpools auf Studien mit vorwiegend europäischen Patienten gerechtfertigt war, hat der pU in seine Analysen keine Ergebnisse der Teilpopulationen der europäischen Patienten aus den Studien mit einem relevanten Anteil an Europäern (zwischen 50 und 70 %) einbezogen, obwohl ihm patientenindividuelle Daten vorlagen [1].

Mit seiner Stellungnahme hat der pU zusätzliche indirekte Vergleiche vorgelegt, die aus seiner Sicht die Aussagen im Dossier unterstützen sollen:

- Analyse 1: Auswertungen der Endpunkte Ansprechen und Remission anhand der 3 Studien zu Vortioxetin mit  $\geq 80\%$  Europäern und der 8 potenziell relevanten Studien zu Citalopram. Im Gegensatz zu den im Dossier vorgelegten Auswertungen enthält diese Analyse Daten aus 4 zusätzlichen Studien zu Citalopram (Studien 99007, 91206, 99008, 29060/785), der Studienpool zu Vortioxetin wurde nicht erweitert;
- Analyse 2: Berechnungen der absoluten Risikoreduktion und Number Needed to Treat (NNT) für die Endpunkte Ansprechen und Remission aus dem indirekten Vergleich. Diese indirekten Vergleiche basieren auf dem gleichen eingeschränkten und damit ungeeigneten Studienpool, wie die Analysen im Dossier;
- Analyse 3: Auswertung zum Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten (Faktorenanalyse zur Kognition). Diese Analyse basiert auf dem gleichen eingeschränkten und damit ungeeigneten Studienpool, wie die Analysen im Dossier.

Ungeachtet dessen, dass der pU seine Zusatzauswertungen für den indirekten Vergleich ausschließlich für ausgewählte Nutzenendpunkte vorgelegt hat (und sie damit hinsichtlich der untersuchten Endpunkte unvollständig sind) sind diese Analysen für die Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin weiterhin nicht verwertbar. Sie weisen (unverändert) substantielle Mängel auf, auf die in der Dossierbewertung explizit hingewiesen wurde, und liefern keine zusätzlichen Daten, unter deren Beachtung der vom pU im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich berücksichtigt werden kann.

Der pU hat – trotz der Kritik in der Dossierbewertung – in seinen Stellungnahmen keine Zusatzanalysen zur Verfügung gestellt, die prüfen, inwieweit andere Faktoren (insbesondere der Schweregrad der Erkrankung) die Heterogenität erklären können und die Beschränkung auf die europäische Population rechtfertigen.

Nicht nachvollziehbar ist auch, dass der pU in seine Auswertungen weiterhin keine Daten von europäischen Patienten aus weiteren Studien einschließt. Alle Zusatzanalysen wurden unverändert anhand der 3 Studien zu Vortioxetin durchgeführt, die überwiegend europäische Patienten untersuchten ( $\geq 80\%$  der Gesamtpopulation). Die Daten aus Studien zu Vortioxetin mit einem relevanten Anteil von Europäern (zwischen 50 und 70 %), für die er anhand der individuellen Patientendaten entsprechende Subgruppenanalysen spätestens für die Stellungnahme rechnen konnte, hat der pU nicht einbezogen. Sensitivitätsanalysen, die sich diesem Problem nähern, fehlen ebenfalls.

Der pU hat lediglich auf Kritik in der Dossierbewertung, in seine Analysen Studien mit Citalopram mit nur europäischen Patienten eingeschlossen zu haben, eine Zusatzanalyse (Analyse 1) gerechnet, die zusätzlich 4 weitere potenziell relevante Studien zu Citalopram mit nicht europäischen Patienten beinhaltet. Diese Analyse ist aber ebenfalls nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet, da sie auf der Vortioxetin-Seite nicht erweitert wurde und nach wie vor auf einer Auswahl der Daten aus den Studien zu Vortioxetin beruht.

### **Zusammenfassung**

Aufgrund des unverändert mangelhaften Vorgehens des pU bei der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich, sind die vom pU nachgelieferten Analysen für die Nutzenbewertungen nicht verwertbar. Sie liefern keine Daten, unter deren Beachtung der vom pU im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich berücksichtigt werden kann.

Es gibt deshalb keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Akuttherapie von Patienten mit einer Major Depression. Der Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Über den Zusatznutzen entscheidet der G-BA.

## **2.2 Bewertung der Studie 318**

### **2.2.1 Fragestellung**

Entsprechend dem Auftrag des G-BA wurde die direkt vergleichende Studie 318 von Vortioxetin gegenüber Escitalopram unter der Fragestellung des möglichen Zusatznutzens von Vortioxetin bei erwachsenen Patienten mit Episoden einer Major Depression bewertet.

Aus der Unterteilung der Behandlung der Depression in unterschiedliche Therapiephasen (Akuttherapie, Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe) [4] und der Fachinformation von Vortioxetin [5] lässt sich ableiten, dass Vortioxetin in 2 unterschiedlichen Therapiephasen angewendet werden kann. Dies sind zum einen die Behandlung der akuten Symptomatik (Akuttherapie) und zum anderen die Rückfallprävention nach dem Erreichen der Remission (Rückfallprävention unter Erhaltungstherapie). Für die verschiedenen Therapiephasen der Depression werden unterschiedliche Studiendesigns empfohlen, um aussagekräftige Daten für das jeweilige Therapieziel zu generieren. Die Studie 318 wurde mit Hinblick darauf beurteilt, für die Bewertung welcher Therapiephase sie gegebenenfalls geeignet ist.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. Für die Untersuchung der Akuttherapie wurde eine Mindeststudiendauer von 6 Wochen als adäquat betrachtet. Für Studien zur Untersuchung der Rückfallprävention, bei denen nach einer (kontrollierten oder unkontrollierten) Behandlungsphase von etwa 8 bis 12 Wochen eine (Re-)Randomisierung der Patienten erfolgt, wurden übereinstimmend mit Empfehlungen der EMA [6] Studien mit einer Dauer von  $\geq 6$  Monate berücksichtigt.

### **2.2.2 Beschreibung der Studie**

Tabelle 1 und Tabelle 2 beschreiben die Studie 318. Eine schematische Darstellung des Studiendesigns ist der Abbildung 1 zu entnehmen.

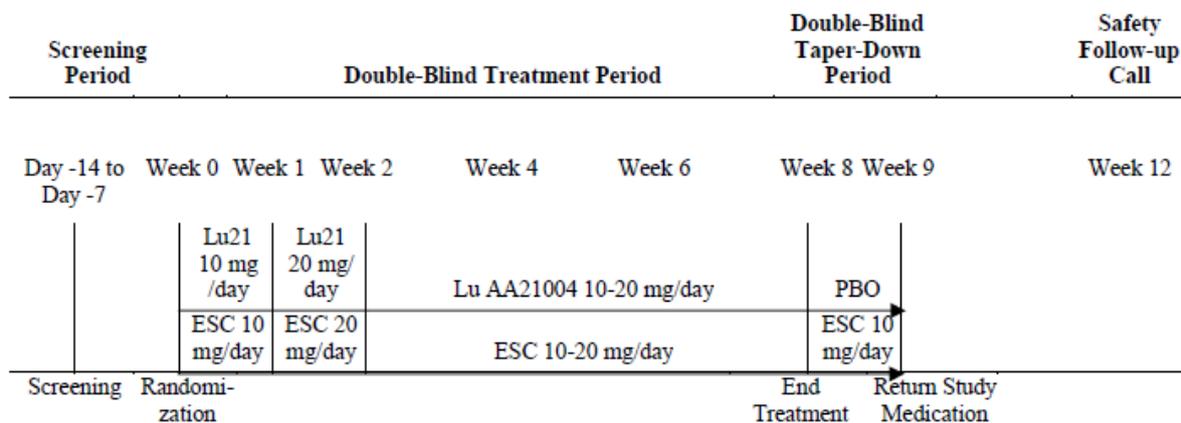
Tabelle 1: Charakterisierung der bewerteten Studie – RCT, direkter Vergleich: Vortioxetin vs. Escitalopram

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
Studie 318	RCT, doppel-blind, parallel	therapieerfahren <sup>b</sup> Erwachsene (18–55 Jahre) mit stabiler MDD (gemäß DSM-IV-TR) und therapiebedingter sexueller Dysfunktion, CGI-S ≤ 3 zu Studienbeginn	Vortioxetin 10–20 mg/Tag (N = 225) Escitalopram 10–20 mg/Tag (N = 222)	Screening: 2 Wochen Behandlungsphase: 8 Wochen Ausschleichphase: 1 Woche Nachbeobachtungsphase: 3 Wochen	9 Zentren in Kanada, 57 Zentren in USA 06/2011–12/2013	primär: Änderung CSFQ-14 sekundär: Symptomatik, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: vorbehandelt mit einem SSRI (Citalopram, Paroxetin oder Sertralin) für ≥ 8 Wochen</p> <p>CGI-S: Clinical Global Impression Scale-Severity of Illness Scale; CSFQ-14: Sexual Functioning Questionnaire Short-Form; DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth Edition, Text revision; MDD: Major Depression Disease; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SSRI: selektive serotonin reuptake inhibitor (selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 2: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Vortioxetin vs. Escitalopram

Studie	Intervention	Vergleich	Nicht erlaubte Begleitbehandlung
Studie 318	Vorbehandlung mit einem SSRI (Citalopram, Paroxetin oder Sertralin) für $\geq 8$ Wochen Absetzen der Vorbehandlung am Tag der Randomisierung		
	Vortioxetin oral <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Woche 1: 10 mg/Tag</li> <li>▪ Woche 2: 20 mg/Tag</li> <li>▪ Woche 3–8: 10–20 mg/Tag, abhängig vom Ansprechen und wenn toleriert</li> <li>▪ Woche 9 (Ausschleichphase): Placebo</li> </ul>	Escitalopram oral <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Woche 1: 10 mg/Tag</li> <li>▪ Woche 2: 20 mg/Tag</li> <li>▪ Woche 3–8: 10–20 mg/Tag, abhängig vom Ansprechen und wenn toleriert</li> <li>▪ Woche 9 (Ausschleichphase): 10 mg/Tag</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ folgende psychoaktive Arzneimittel innerhalb von 8 Wochen vor dem Screening: Stimmungsstabilisatoren (einschließlich Antikonvulsiva), Antipsychotika oder andere Antidepressiva außer der erlaubten SSRI Monotherapie</li> <li>▪ nichtmedikamentöse Verfahren:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ formelle kognitive Therapie oder Verhaltenstherapie, systemische Psychotherapie innerhalb <math>&lt; 6</math> Monate vor Screening oder Vorhaben diese Therapie während der Studie zu beginnen</li> <li>▫ Elektrokrampftherapie, Vagusnervstimulation, wiederholte transkranielle Magnetstimulation innerhalb 6 Monate vor Screening</li> </ul> </li> </ul>
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SSRI: selektive serotonin reuptake inhibitor (selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer); vs.: versus			

Bei der Studie 318 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Studie der Phase III, die ausschließlich in Kanada und den USA durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Männer und Frauen mit einer Major Depression gemäß den Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen (4. Edition [DSM-IV-TR]), die seit mindestens 8 Wochen vor dem Studienbeginn mit einem SSRI (Citalopram, Paroxetin oder Sertralin) behandelt wurden und an einer Störung der sexuellen Funktion infolge dieser Therapie litten. Zu Studienbeginn mussten die Symptome der Depression nach Einschätzung des Arztes stabil sein. Der Schweregrad musste dem Wert  $\leq 3$  der Clinical Global Impression Scale- Severity of Illness Scale (CGI-S) (maximal „mildly ill“) entsprechen. Nach Einschätzung des Prüfarztes mussten die Patienten geeignet sein, ihre Therapie aufgrund der sexuellen Dysfunktion umzustellen.



ESC=escitalopram, Lu21=Lu AA21004, PBO=placebo.

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Studiendesigns der Studie 318

Die Studie umfasste eine 2-wöchige Screeningphase, eine 8-wöchige Behandlungsphase, eine 1-wöchige Ausschleichphase und eine Nachbeobachtung. Am Tag der Randomisierung brachen die Patienten die jeweilige Therapie mit SSRI ab und wurden randomisiert entweder Vortioxetin oder Escitalopram zugeteilt. Die Dosierung beider Wirkstoffe in der ersten Woche betrug 10 mg täglich, ab der zweiten Woche wurde die Dosierung auf 20 mg erhöht. Ab der dritten Woche und bis zum Ende der Behandlung wurden die Wirkstoffe nach Beurteilung des Prüfarztes entweder mit 10 mg oder 20 mg dosiert.

Insgesamt untersuchte die Studie eine Population der Patienten, für die Vortioxetin [5] und Escitalopram [7] zugelassen sind. Sie erfüllt auch im Wesentlichen die Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen hinsichtlich der Dosierung, auch wenn die Fachinformationen keine obligate Dosiserhöhung nach der ersten Behandlungswoche vorgesehen. Die Dosis von Vortioxetin kann darüber hinaus laut Zulassung auf 5 mg gesenkt werden, was in der Studie 318 nicht vorgesehen war. Eine Psychotherapie war während der Studie verboten.

Die Studie 318 konnte für die Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Escitalopram dennoch nicht herangezogen werden, da sie weder für die Untersuchung der Akutphase noch der Rückfallprävention geeignet ist. Dies wird nachfolgend begründet.

Tabelle 3 zeigt die Charakteristika der Patienten in der Studie 318.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Vortioxetin vs. Escitalopram

<b>Studie</b> <b>Charakteristika</b> <b>Kategorie</b>	<b>Vortioxetin</b> N = 225 <sup>a</sup>	<b>Escitalopram</b> N = 222 <sup>a</sup>
<b>Studie 318</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	39 (10)	40 (10)
Geschlecht [w / m], %	57 / 43	61 / 39
Herkunft (%)		
Kaukasier <sup>b</sup> / andere	79 / 21 <sup>c</sup>	82 / 18 <sup>c</sup>
MADRS vor dem Beginn der Vortherapie mit SSRI, MW (SD)	k. A.	k. A.
MADRS zu Studienbeginn, MW (SD)	7,9 (6,3)	8,3 (6,5)
Anzahl früherer MDE (%)		
0	19,1 <sup>c</sup>	19,4 <sup>c</sup>
1–3	64,0	67,1
4–6	14,7	13,1
> 6	2,2	0,5
Dauer der aktuellen MDE [Wochen], M [Min; Max]	59 [0; 1683]	46 [0; 938]
Dauer der Vortherapie mit SSRI [Wochen], M [Min; Max]	k. A.	k. A.
Studienabbrecher, n (%)	56 (24,9)	43 (19,4)
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b: oder Weiße einschließlich Lateinamerikaner		
c: selbst berechnet		
k. A.: keine Angabe; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Scale; M: Median; Max: Maximum; MDE: Major Depression Episode; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SSRI: selektive serotonin reuptake inhibitor (selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer); w: weiblich; vs.: versus		

Zum einen aus den oben beschriebenen Einschlusskriterien der Studie, zum anderen aber auch aus den Charakteristiken der eingeschlossenen Patienten wird ersichtlich, dass Patienten der Studie auf ihre vorherige Therapie mit einem SSRI bereits angesprochen haben. Der mittlere Wert von Montgomery-Åsberg Depression Scale (MADRS) zu Studienbeginn lag bei 8,1 (SD 6,40), was einem leichten Schweregrad der Erkrankung (MADRS 7-19) zuzuordnen ist [4]. Auch den direkten Angaben des Studienberichts entsprechend haben 98,4 % der Patienten auf die Vortherapie mit SSRI angesprochen. Die Mehrheit der untersuchten Patienten befand sich zum Studieneinschluss daher nicht mehr einer Krankheitsphase, die die Untersuchung der Akuttherapie erlaubt. Auswertungen für die Patienten, die auf die vorherige Therapie nicht angesprochen haben, und deshalb die Untersuchung einer Akuttherapie mit Vortioxetin oder Escitalopram in Studie 318 ermöglicht hätten, lagen nicht vor.

Die Patientenpopulation der Studie war daher eher geeignet, die Erhaltungstherapie zu prüfen. Um aber zu untersuchen, ob es einen Zusatznutzen von Vortioxetin im Vergleich zu

Escitalopram in der Erhaltungstherapie gibt, ist die Behandlungsdauer in der randomisierten Phase der Studie (8 Wochen) zu kurz. Insbesondere können anhand dieser Studie keine Aussagen zum Erhalt der Verbesserung der Symptomatik der Depression gemacht werden. Es bleibt unklar, ob der zu Studienbeginn beobachtete positive Effekt hinsichtlich der Symptomatikreduktion nach der Umstellung auf Vortioxetin oder Escitalopram über den längeren Zeitraum erhalten bleibt und unter welchem Wirkstoff weniger Rückfälle auftreten. Selbst wenn man die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen aus dieser Studie bewerten könnte, wäre eine angemessene Abwägung des Nutzens und Schadens nicht möglich, um eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Vortioxetin in der Erhaltungstherapie zu treffen.

Ergänzend ist anzumerken, dass es unklar ist, in welchem Schweregrad der Erkrankung sich die Patienten vor dem Beginn ihrer Behandlung mit SSRI befunden haben. Ebenfalls ist es nicht ersichtlich, ob der Wechsel zu Vortioxetin oder Escitalopram wegen der sexuellen Dysfunktion überhaupt notwendig war: den Angaben im Studienbericht entsprechend haben 96,6 % der Patienten ihre vorherige Therapie mit SSRI toleriert.

Unabhängig von der Eignung der Studie ist darauf hinzuweisen, dass die Studie keine relevanten Unterschiede zwischen Vortioxetin und Escitalopram bezüglich der sexuellen Dysfunktion zeigt. Zwar ergibt sich für die kontinuierlichen Daten des Fragebogens CSFQ-14 (Sexual Functioning Questionnaire Short-Form) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Gruppenunterschied für die mittlere Änderung vom Studienbeginn zu Woche 8 im Gesamtscore: 2,2; 95 %-KI [0,48-4,02],  $p = 0,013$ ). Aus der Beurteilung der Effektgröße auf Basis von Hedges'  $g$  lässt sich aber nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist, da das 95 %-Konfidenzintervall nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt (standardisierte Mittelwertdifferenz 0,26, 95 %-KI [0,05-0,48],  $p = 0,016$ ). Responderanalysen der Patienten, die am Ende der Studie keine sexuelle Dysfunktion berichteten (OR 1,37, 95 %-KI [0,93-2,03],  $p = 0,112$ ) beziehungsweise der Patienten, die eine präspezifizierte, vom pU als relevant bezeichnete Verbesserung im Gesamtscore von  $\geq 3$  Punkten aufwiesen (OR 1,50, 95 %-KI [0,99-2,29],  $p = 0,057$ ) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### **Zusammenfassung**

Die Studie 318 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin zu Escitalopram nicht geeignet. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten sind nicht geeignet, die Akuttherapie der Depression zu untersuchen. Für die Bewertung der Phase der Rückfallprävention ist die Studie zu kurz.

Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vortioxetin im Vergleich zu Escitalopram. Der Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Über den Zusatznutzen entscheidet der G-BA.

### 2.2.3 Liste der Quellen für die bewertete Studie

Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y, Chrones L, Clayton A. Effect of vortioxetin vs. escitalopram on sexual functioning in adults with well-treated major depressive disorder experiencing SSRI-induced sexual dysfunction [eingereichtes Manuskript]. 2015.

Takeda. A randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled, flexible-dose study evaluating the effect of Lu AA21004 vs Escitalopram on sexual functioning in adults with well-treated major depressive disorder experiencing selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. Lu AA21004 10 and 20 mg for treatment of major depressive disorder with sexual dysfunction; protocol [unveröffentlicht]. 2011.

Takeda. A randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled, flexible-dose study evaluating the effect of Lu AA21004 vs Escitalopram on sexual functioning in adults with well-treated major depressive disorder experiencing SSRI-induced sexual dysfunction; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2011.

Takeda. A randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled, flexible-dose study evaluating the effect of Lu AA21004 vs Escitalopram on sexual functioning in adults with well-treated major depressive disorder experiencing selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. Lu AA21004 10 and 20 mg for treatment of major depressive disorder with sexual dysfunction; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vortioxetin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-16 [online]. 30.07.2015 [Zugriff: 20.08.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 317). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-16\\_Vortioxetin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-16_Vortioxetin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. Lundbeck. Vortioxetin (Brintellix): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V; Modul 4 A; Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 29.04.2015 [Zugriff: 10.09.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-845/2015-04-29\\_Modul4A\\_Vortioxetin.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-845/2015-04-29_Modul4A_Vortioxetin.pdf).
3. Lundbeck. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 317: Vortioxetin; Nutzenbewertung gemäß § 351 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-16. Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/169/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation".
4. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie: unipolare Depression; Langfassung; Version 1.3 [online]. 01.2012 [Zugriff: 07.01.2014]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/depression/unipolare-depression-vers1.3-lang.pdf>.
5. Lundbeck. Brintellix 20 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2015 [Zugriff: 10.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression [online]. 20.05.2013 [Zugriff: 05.05.2015]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/05/WC500143770.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143770.pdf).
7. Lundbeck. CipraleX 10 mg/20 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2013 [Zugriff: 14.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.