

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vortioxetin (Brintellix[®])

Lundbeck GmbH

Modul 4 A

*Behandlung von Episoden einer Major
Depression bei Erwachsenen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.04.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	31
Abkürzungsverzeichnis	47
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	49
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	50
4.2 Methodik.....	75
4.2.1 Fragestellung.....	75
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	78
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	82
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	82
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	82
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	84
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	85
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	86
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	89
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	89
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	89
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	97
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	102
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	102
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	105
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	110
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	110
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	116
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	120
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	124
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	160
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	164
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	165
4.3.1.3.1.1 Veränderung der depressiven Symptomatik – RCT.....	165
4.3.1.3.1.2 Ansprechrate – RCT.....	192
4.3.1.3.1.3 Remissionsrate – RCT.....	211

4.3.1.3.1.4	Veränderung des Allgemeinzustandes – RCT.....	229
4.3.1.3.1.5	Veränderung der kognitiven Fähigkeiten – RCT	245
4.3.1.3.1.6	Gesamtrate Studienabbrüche – RCT	263
4.3.1.3.1.7	Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT... ..	274
4.3.1.3.1.8	Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse – RCT	287
4.3.1.3.1.9	Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse – RCT	300
4.3.1.3.1.10	Einzelne Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	316
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	377
4.3.1.3.2.1	Veränderung der depressiven Symptomatik.....	378
4.3.1.3.2.2	Ansprechrates.....	441
4.3.1.3.2.3	Remissionsrates.....	448
4.3.1.3.2.4	Veränderung des Allgemeinzustandes.....	455
4.3.1.3.2.5	Veränderung der kognitiven Fähigkeiten	464
4.3.1.3.2.6	Gesamtrate Studienabbrüche	477
4.3.1.3.2.7	Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse	486
4.3.1.3.2.8	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	499
4.3.1.3.2.9	Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.....	519
4.3.1.3.2.10	>>>Einzelne Unerwünschte Ereignisse.....	529
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	631
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	640
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	640
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	640
4.3.2.1.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vortioxetin)	640
4.3.2.1.1.2	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Citalopram)	653
4.3.2.1.1.3	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vortioxetin) und RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Citalopram)	665
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	669
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	670
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	707
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	712
4.3.2.1.3.1	Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT	714
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	1064
4.3.2.1.3.2.1	Veränderung der depressiven Symptomatik	1065
4.3.2.1.3.2.2	Ansprechrates.....	1085
4.3.2.1.3.2.3	Remissionsrates	1101
4.3.2.1.3.2.4	Veränderung des Allgemeinzustandes	1117
4.3.2.1.3.2.5	Veränderung der kognitiven Fähigkeiten.....	1128
4.3.2.1.3.2.6	Gesamtrate Studienabbrüche	1144
4.3.2.1.3.2.7	Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse	1156
4.3.2.1.3.2.8	Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse.....	1170
4.3.2.1.3.2.9	Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse....	1185

4.3.2.1.3.2.10 Einzelne Unerwünschte Ereignisse	1198
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien	1198
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	1198
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	1199
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	1199
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien...	1199
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	1201
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen.....	1201
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	1201
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen	1202
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	1202
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	1202
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	1203
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	1203
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	1216
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	1216
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	1221
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	1231
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	1232
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	1232
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	1233
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	1233
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	1233
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	1235
4.7 Referenzliste.....	1239
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	1252
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	1268
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	1272
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	1296
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	1331
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	1525

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin vs. Citalopram auf Endpunktebene für die Zielpopulation (Patienten mit mittelgradiger bis schwerer MDE)	71
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin vs. Citalopram auf Endpunktebene für die Teilpopulation mit einer mittelgradigen MDE	72
Tabelle 4-3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin vs. Citalopram auf Endpunktebene für die Teilpopulation mit einer schweren MDE	73
Tabelle 4-4: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin in der Behandlung der MDE in der Gesamtschau	73
Tabelle 4-5: Einschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung	78
Tabelle 4-6: Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung	79
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vortioxetin).....	123
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik	167
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-19: Ergebnisse im Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Dosierungen – alle RCTs	182

Tabelle 4-20: Regionale Stratifizierung der Vortioxetin Studien	183
Tabelle 4-21: Ergebnisse im Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Regionen – alle RCTs	184
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Endpunkt Ansprechrate.....	193
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Ansprechrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-25: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Ansprechrate; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation	207
Tabelle 4-26: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Ansprechrate; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Endpunkt Remissionsrate.....	212
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Remissionsrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	215
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	219
Tabelle 4-30: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt <i>Remissionsrate</i> ; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation	225
Tabelle 4-31: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Remissionsrate; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	227
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes	230
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	231
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	236
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten	246
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	252
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche	264
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	265
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	269

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation	272
Tabelle 4-42: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	273
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse.....	276
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	277
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	281
Tabelle 4-46: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation	284
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	285
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse....	288
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	290
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	294
Tabelle 4-51: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation	297
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	298
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse.....	301
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	307
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	311
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation.....	314

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	315
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse	318
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	320
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Appetit vermindert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	324
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Abnorme Träume aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	326
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	328
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	330
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	332
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	334
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	336
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Pruritus generalisiert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	338
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schläfrigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	340
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	342
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	344
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Tremor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	346
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Mundtrockenheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	348
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Vermehrtes Schwitzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	350
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Asthenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	352
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Appetit vermindert; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation.....	356

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Abnorme Träume; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation.....	357
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schwindel; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation	358
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation	359
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Diarrhö; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation	361
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Obstipation; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation	362
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation	363
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Pruritus generalisiert; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation.....	365
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schläfrigkeit; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation.....	367
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation.....	368
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation.....	370
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Tremor; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation	371
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation.....	373
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation.....	374
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Asthenie; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation	376

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA)	378
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	385
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA)	387
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	397
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA)	399
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	416
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA).....	418
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	422
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Zentren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA)	425
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA)	432
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Sexualfunktion an Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA)	439
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrate stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	442
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrate stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	443

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrate stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	445
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrate stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	446
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsrate stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	449
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsrate stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	450
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsrate stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	452
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsrate stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	454
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Endpunkt <i>Veränderung des Allgemeinzustandes</i> stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	456
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Endpunkt <i>Veränderung des Allgemeinzustandes</i> stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	458
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Endpunkt <i>Veränderung des Allgemeinzustandes</i> stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	460
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Endpunkt <i>Veränderung des Allgemeinzustandes</i> stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	462
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Endpunkt <i>Veränderung der kognitiven Fähigkeiten</i> stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	465
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Endpunkt <i>Veränderung der kognitiven Fähigkeiten</i> stratifiziert nach Alter aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	468
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Endpunkt <i>Veränderung der kognitiven Fähigkeiten</i> stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	471

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Endpunkt <i>Veränderung der kognitiven Fähigkeiten</i> stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	474
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Endpunkt <i>Gesamtrate Studienabbrüche</i> stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	478
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Endpunkt <i>Gesamtrate Studienabbrüche</i> stratifiziert nach Alter aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	480
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Endpunkt <i>Gesamtrate Studienabbrüche</i> stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	482
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Endpunkt <i>Gesamtrate Studienabbrüche</i> stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	484
Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach <i>Geschlecht</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) – 8 Wochen	486
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Endpunkt <i>Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse</i> stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	490
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Endpunkt <i>Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse</i> stratifiziert nach Alter aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	492
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Endpunkt <i>Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse</i> stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	494
Tabelle 4-125: Ergebnisse für Endpunkt <i>Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse</i> stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	497
Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach <i>Geschlecht</i> aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF) – 8 Wochen.....	499
Tabelle 4-127: Ergebnisse für Endpunkt <i>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</i> stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	503
Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach <i>Alter</i> aus RCT für das zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) – 8 Wochen.....	505

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Endpunkt <i>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</i> stratifiziert nach Alter aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	508
Tabelle 4-130: Ergebnisse für Endpunkt <i>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</i> stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	510
Tabelle 4-131: Ergebnisse für Endpunkt <i>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</i> stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	512
Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse</i> stratifiziert nach <i>Anzahl der Tage seit Start der letzten Menstruation vor der ersten Einnahme der Medikation</i> aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF) – 8 Wochen.....	513
Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse</i> stratifiziert nach <i>Körpermasseindex</i> aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF) – 8 Wochen	516
Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</i> stratifiziert nach <i>Geschlecht</i> aus RCT für das zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) – 8 Wochen	519
Tabelle 4-135: Ergebnisse für Endpunkt <i>Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</i> stratifiziert nach <i>Geschlecht</i> aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	520
Tabelle 4-136: Ergebnisse für Endpunkt <i>Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</i> stratifiziert nach <i>Alter</i> aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	523
Tabelle 4-137: Ergebnisse für Endpunkt <i>Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</i> stratifiziert nach <i>Schweregrad der Erkrankung</i> aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	525
Tabelle 4-138: Ergebnisse für Endpunkt <i>Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</i> stratifiziert nach <i>Regionen bzw. Ländern</i> aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	527
Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Einzelne Unerwünschte Ereignisse</i> stratifiziert nach <i>Geschlecht</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) – 8 Wochen	529
Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Einzelne Unerwünschter Ereignisse</i> stratifiziert nach <i>Alter</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) – 8 Wochen.....	554

Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach <i>Körpermasseindex</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) – 8 Wochen	579
Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach <i>Anzahl der Tage seit Start der letzten Menstruation vor der ersten Einnahme der Medikation</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) – 8 Wochen.....	600
Tabelle 4-143: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	642
Tabelle 4-144: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	646
Tabelle 4-145: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	652
Tabelle 4-146: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Citalopram)	653
Tabelle 4-147: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Citalopram)	657
Tabelle 4-148: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Citalopram).....	664
Tabelle 4-149: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vortioxetin) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Citalopram)	665
Tabelle 4-150: Charakterisierung der eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	671
Tabelle 4-151: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche	687
Tabelle 4-152: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche	692
Tabelle 4-153: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche	708
Tabelle 4-154: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	712
Tabelle 4-155: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	714
Tabelle 4-156: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik	716
Tabelle 4-157: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der depressiven Symptomatik in RCT für indirekte Vergleiche	718
Tabelle 4-158: Ergebnisse für Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT für indirekte Vergleiche	722
Tabelle 4-159: Regionale Stratifizierung der Citalopram-Studien	734
Tabelle 4-160: Ergebnis für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus dem indirekten Vergleich	739

Tabelle 4-161: Ergebnis der Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation	741
Tabelle 4-162: Ergebnis der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus dem indirekten Vergleich.....	742
Tabelle 4-163: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	746
Tabelle 4-164: Operationalisierung von Endpunkt Ansprechrate.....	748
Tabelle 4-165: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt <i>Ansprechrate</i> in RCT für indirekte Vergleiche	751
Tabelle 4-166: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrate aus RCT für indirekte Vergleiche...	755
Tabelle 4-167: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Ansprechrate; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation	761
Tabelle 4-168: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Ansprechrate; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	763
Tabelle 4-169: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Ansprechrate; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	766
Tabelle 4-170: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Ansprechrate; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo	767
Tabelle 4-171: Ergebnis für den Endpunkt Ansprechrate (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich - Zielpopulation.....	768
Tabelle 4-172: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Ansprechrate; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation	769
Tabelle 4-173: Ergebnis der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Ansprechrate aus dem indirekten Vergleich.....	771
Tabelle 4-174: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Ansprechrate aus dem indirekten Vergleich.....	772
Tabelle 4-175: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	774
Tabelle 4-176: Operationalisierung von Endpunkt Remissionsrate.....	776
Tabelle 4-177: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Remissionsrate in RCT für indirekte Vergleiche.....	778
Tabelle 4-178: Ergebnisse für den Endpunkt Remissionsrate aus RCT für indirekte Vergleiche	781
Tabelle 4-179: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Remissionsrate; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation.....	786

Tabelle 4-180: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Remissionsrate; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	788
Tabelle 4-181: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Remissionsrate; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation.....	791
Tabelle 4-182: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Remissionsrate; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo	792
Tabelle 4-183: Ergebnis für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich - Zielpopulation	793
Tabelle 4-184: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Remissionsrate; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation	795
Tabelle 4-185: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Remissionsrate MADRS<12/HAMD ₁₇ ; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	796
Tabelle 4-186: Ergebnis der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Remissionsrate MADRS<12/HAMD ₁₇ aus dem indirekten Vergleich	798
Tabelle 4-187: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Remissionsrate MADRS<12/HAMD ₁₇ aus dem indirekten Vergleich.....	799
Tabelle 4-188: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	801
Tabelle 4-189: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes ..	803
Tabelle 4-190: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes in RCT für indirekte Vergleiche	804
Tabelle 4-191: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT für indirekte Vergleiche	808
Tabelle 4-192: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT für indirekte Vergleiche – ergänzende Daten für die Citalopram Studien 91206, 89303 und 89306.....	811
Tabelle 4-193: Ergebnis für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation	820
Tabelle 4-194: Ergebnis der Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation	821
Tabelle 4-195: Ergebnis der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus dem indirekten Vergleich	823
Tabelle 4-196: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	826

Tabelle 4-197: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten	828
Tabelle 4-198: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten in RCT für indirekte Vergleiche.....	829
Tabelle 4-199: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT für indirekte Vergleiche.....	831
Tabelle 4-200: Ergebnis für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus dem indirekten Vergleich –Zielpopulation	843
Tabelle 4-201: Ergebnis der Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus dem indirekten Vergleich –Zielpopulation	844
Tabelle 4-202: Ergebnis der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus dem indirekten Vergleich	846
Tabelle 4-203: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	849
Tabelle 4-204: Operationalisierung von Gesamtrate Studienabbrüche.....	851
Tabelle 4-205: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche in RCT für indirekte Vergleiche.....	852
Tabelle 4-206: Ergebnisse für den Endpunkte Gesamtrate Studienabbrüche aus RCT für indirekte Vergleiche	856
Tabelle 4-207: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation	859
Tabelle 4-208: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	861
Tabelle 4-209: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation.....	863
Tabelle 4-210: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo	864
Tabelle 4-211: Ergebnis für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation	865
Tabelle 4-212: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation	866
Tabelle 4-213: Ergebnis der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche aus dem indirekten Vergleich	868
Tabelle 4-214: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche aus dem indirekten Vergleich	869

Tabelle 4-215: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	871
Tabelle 4-216: Operationalisierung von Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse.....	873
Tabelle 4-217: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche.....	875
Tabelle 4-218: Ergebnisse für Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche.....	879
Tabelle 4-219: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation	882
Tabelle 4-220: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	884
Tabelle 4-221: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	886
Tabelle 4-222: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo	887
Tabelle 4-223: Ergebnis für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation	889
Tabelle 4-224: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	890
Tabelle 4-225: Ergebnis der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse aus dem indirekten Vergleich	891
Tabelle 4-226: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse aus dem indirekten Vergleich	893
Tabelle 4-227: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	895
Tabelle 4-228: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse..	897
Tabelle 4-229: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche	899
Tabelle 4-230: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche.....	903
Tabelle 4-231: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation	906

Tabelle 4-232: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	908
Tabelle 4-233: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	910
Tabelle 4-234: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo.....	911
Tabelle 4-235: Ergebnis für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation	912
Tabelle 4-236: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	914
Tabelle 4-237: Ergebnis der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse aus dem indirekten Vergleich.....	916
Tabelle 4-238: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse aus dem indirekten Vergleich.....	917
Tabelle 4-239: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	919
Tabelle 4-240: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse.....	921
Tabelle 4-241: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche.....	924
Tabelle 4-242: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche	928
Tabelle 4-243: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation.....	931
Tabelle 4-244: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	933
Tabelle 4-245: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation.....	935
Tabelle 4-246: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo	936
Tabelle 4-247: Ergebnis für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich - Zielpopulation	937

Tabelle 4-248: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation	939
Tabelle 4-249: Ergebnis der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse aus dem indirekten Vergleich	941
Tabelle 4-250: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse aus dem indirekten Vergleich	942
Tabelle 4-251: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	944
Tabelle 4-252: Operationalisierung von Einzelne Unerwünschte Ereignisse	946
Tabelle 4-253: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Einzelne Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche	948
Tabelle 4-254: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Appetit vermindert aus RCT für indirekte Vergleiche.....	951
Tabelle 4-255: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Abnorme Träume aus RCT für indirekte Vergleiche	953
Tabelle 4-256: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schwindel aus RCT für indirekte Vergleiche	955
Tabelle 4-257: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Übelkeit aus RCT für indirekte Vergleiche	956
Tabelle 4-258: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Diarrhö aus RCT für indirekte Vergleiche.....	958
Tabelle 4-259: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Obstipation aus RCT für indirekte Vergleiche	960
Tabelle 4-260: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Erbrechen aus RCT für indirekte Vergleiche	962
Tabelle 4-261: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Pruritus generalisiert aus RCT für indirekte Vergleiche.....	964
Tabelle 4-262: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schläfrigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche.....	966
Tabelle 4-263: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schlaflosigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche	968
Tabelle 4-264: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Kopfschmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche	970
Tabelle 4-265: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Tremor aus RCT für indirekte Vergleiche.....	972
Tabelle 4-266: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Mundtrockenheit aus RCT für indirekte Vergleiche.....	974

Tabelle 4-267: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Vermehrtes Schwitzen aus RCT für indirekte Vergleiche.....	976
Tabelle 4-268: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Asthenie aus RCT für indirekte Vergleiche	978
Tabelle 4-269: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Appetit vermindert; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation.....	982
Tabelle 4-270: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Appetit vermindert; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	984
Tabelle 4-271: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Appetit vermindert (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich - Zielpopulation	985
Tabelle 4-272: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Appetit vermindert; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation	986
Tabelle 4-273: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Abnorme Träume; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation.....	988
Tabelle 4-274: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Abnorme Träume; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation.....	989
Tabelle 4-275: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Abnorme Träume (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich	990
Tabelle 4-276: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Abnorme Träume; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation	991
Tabelle 4-277: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schwindel; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation	993
Tabelle 4-278: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schwindel; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation.....	994
Tabelle 4-279: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schwindel (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation	995
Tabelle 4-280: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schwindel; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	996
Tabelle 4-281: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation	998

Tabelle 4-282: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	1000
Tabelle 4-283: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Übelkeit (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich.....	1001
Tabelle 4-284: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Übelkeit; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	1002
Tabelle 4-285: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Diarrhö; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation	1004
Tabelle 4-286: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Diarrhö; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	1005
Tabelle 4-287: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Diarrhö (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich - Zielpopulation.....	1006
Tabelle 4-288: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Diarrhö; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	1007
Tabelle 4-289: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Obstipation; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation	1008
Tabelle 4-290: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt <i>Einzelne</i> Unerwünschte Ereignisse - Obstipation; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation.....	1010
Tabelle 4-291: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Obstipation (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich -Zielpopulation	1010
Tabelle 4-292: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Obstipation; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	1011
Tabelle 4-293: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation	1013
Tabelle 4-294: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	1015
Tabelle 4-295: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Erbrechen (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation.....	1017
Tabelle 4-296: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Erbrechen; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	1018

Tabelle 4-297: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Pruritus generalisiert; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation.....	1020
Tabelle 4-298: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Pruritus generalisiert (Risikodifferenz) aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation.....	1022
Tabelle 4-299: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schläfrigkeit; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation.....	1024
Tabelle 4-300: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schläfrigkeit; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation.....	1026
Tabelle 4-301: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schläfrigkeit (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation	1027
Tabelle 4-302: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schläfrigkeit; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	1027
Tabelle 4-303: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation.....	1029
Tabelle 4-304: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation.....	1031
Tabelle 4-305: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schlaflosigkeit (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich - Zielpopulation.....	1032
Tabelle 4-306: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schlaflosigkeit; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation	1033
Tabelle 4-307: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation.....	1035
Tabelle 4-308: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation.....	1036
Tabelle 4-309: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Kopfschmerzen (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation.....	1038
Tabelle 4-310: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Kopfschmerzen; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation	1039
Tabelle 4-311: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Tremor; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation	1040

Tabelle 4-312: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Tremor; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	1042
Tabelle 4-313: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Tremor (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation	1043
Tabelle 4-314: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Tremor; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	1044
Tabelle 4-315: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation.....	1046
Tabelle 4-316: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation.....	1047
Tabelle 4-317: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Mundtrockenheit (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation.....	1049
Tabelle 4-318: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Mundtrockenheit; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation	1050
Tabelle 4-319: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation.....	1052
Tabelle 4-320: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	1054
Tabelle 4-321: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Vermehrtes Schwitzen (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation	1056
Tabelle 4-322: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Vermehrtes Schwitzen; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation	1057
Tabelle 4-323: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Asthenie; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation	1059
Tabelle 4-324: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Asthenie; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	1060
Tabelle 4-325: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Asthenie (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation	1061
Tabelle 4-326: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Asthenie; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	1062

Tabelle 4-327: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	1066
Tabelle 4-328: Ergebnisse des indirekten Vergleichs stratifiziert nach Geschlecht für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten	1069
Tabelle 4-329: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Alter aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	1071
Tabelle 4-330: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT mit Citalopram (FAS, LOCF, ANCOVA)	1073
Tabelle 4-331: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	1076
Tabelle 4-332: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	1080
Tabelle 4-333: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Alter bei Beginn der Erkrankung aus RCT mit Citalopram (FAS, LOCF, ANCOVA)	1084
Tabelle 4-334: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrate stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	1086
Tabelle 4-335: Ergebnisse des indirekten Vergleichs stratifiziert nach Geschlecht für den Endpunkt Ansprechrate aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten.....	1089
Tabelle 4-336: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrate stratifiziert nach Alter aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	1090
Tabelle 4-337: Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechrate stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT mit Citalopram (FAS, LOCF, ANCOVA)	1093
Tabelle 4-338: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrate stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	1094
Tabelle 4-339: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrate stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	1096
Tabelle 4-340: Ergebnisse des indirekten Vergleichs stratifiziert nach Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Ansprechrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten	1099

Tabelle 4-341: Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechrates stratifiziert nach Alter bei Beginn der Erkrankung aus RCT mit Citalopram (FAS, LOCF, ANCOVA).....	1101
Tabelle 4-342: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsrate stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	1102
Tabelle 4-343: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsrate stratifiziert nach Alter aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	1104
Tabelle 4-344: Ergebnisse des indirekten Vergleichs stratifiziert nach Alter für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten	1107
Tabelle 4-345: Ergebnisse für den Endpunkt Remissionsrate stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT mit Citalopram (FAS, LOCF, ANCOVA)	1108
Tabelle 4-346: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsrate stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	1109
Tabelle 4-347: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsrate stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	1112
Tabelle 4-348: Ergebnisse des indirekten Vergleichs stratifiziert nach Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Remissionsrate aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten.....	1115
Tabelle 4-349: Ergebnisse für den Endpunkt Remissionsrate stratifiziert nach Alter bei Beginn der Erkrankung aus RCT mit Citalopram (FAS, LOCF, ANCOVA).....	1117
Tabelle 4-350: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	1119
Tabelle 4-351: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes stratifiziert nach Alter aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	1121
Tabelle 4-352: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	1123
Tabelle 4-353: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	1126
Tabelle 4-354: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	1129

Tabelle 4-355: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten stratifiziert nach Alter aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	1133
Tabelle 4-356: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation...	1137
Tabelle 4-357: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	1141
Tabelle 4-358: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	1145
Tabelle 4-359: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche stratifiziert nach Alter aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	1147
Tabelle 4-360: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	1149
Tabelle 4-361: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	1152
Tabelle 4-362: Ergebnisse des indirekten Vergleichs stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten	1155
Tabelle 4-363: Ergebnisse für Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	1156
Tabelle 4-364: Ergebnisse für Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Alter aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	1159
Tabelle 4-365: Ergebnisse für Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	1161
Tabelle 4-366: Ergebnisse des indirekten Vergleichs stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten.....	1164
Tabelle 4-367: Ergebnisse für Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	1166

Tabelle 4-368: Ergebnisse des indirekten Vergleichs stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten.....	1169
Tabelle 4-369: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit Citalopram.....	1170
Tabelle 4-370: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	1171
Tabelle 4-371: Ergebnisse des indirekten Vergleichs stratifiziert nach Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten	1174
Tabelle 4-372: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Alter aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	1176
Tabelle 4-373: Ergebnisse des indirekten Vergleichs stratifiziert nach Alter für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten	1179
Tabelle 4-374: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation...	1181
Tabelle 4-375: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	1183
Tabelle 4-376: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	1187
Tabelle 4-377: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Alter aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation.....	1190
Tabelle 4-378: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	1193
Tabelle 4-379: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation	1196
Tabelle 4-380: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	1199
Tabelle 4-381: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	1200

Tabelle 4-382: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	1200
Tabelle 4-383: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	1202
Tabelle 4-384: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Vortioxetin vs. Citalopram sowohl für die Zielpopulation (mittelgradige bis schwere MDE) als auch für die Teilpopulationen (mittelgradige bzw. schwere MDE)	1222
Tabelle 4-385: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin vs. Citalopram auf Endpunktebene für die Zielpopulation (Patienten mit mittelgradiger bis schwerer MDE)	1227
Tabelle 4-386: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin vs. Citalopram auf Endpunktebene für die Teilpopulation mit einer mittelgradigen MDE	1228
Tabelle 4-387: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin vs. Citalopram auf Endpunktebene für die Teilpopulation mit einer schweren MDE	1229
Tabelle 4-388: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin in der Behandlung der MDE in der Gesamtschau	1230
Tabelle 4-389: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	1231
Tabelle 4-390 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 303	1332
Tabelle 4-391 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 304	1339
Tabelle 4-392 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 305	1348
Tabelle 4-393 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 315	1357
Tabelle 4-394 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 316	1366
Tabelle 4-395 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 317	1375
Tabelle 4-396 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 11492A	1384
Tabelle 4-397 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 11984A	1394
Tabelle 4-398 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 12541A	1404
Tabelle 4-399 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 13267A	1413
Tabelle 4-400 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 14122A	1423
Tabelle 4-401 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CCT-002	1432
Tabelle 4-402 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 202	1440
Tabelle 4-403 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CCT-003	1449
Tabelle 4-404 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Fraguas 2009	1457
Tabelle 4-405 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Gastpar 2006	1462
Tabelle 4-406 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 99008	1469
Tabelle 4-407 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 97205	1475
Tabelle 4-408 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 99003	1482
Tabelle 4-409 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 99007	1490

Tabelle 4-410 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 91206	1497
Tabelle 4-411 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 89303	1504
Tabelle 4-412 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 89306	1511
Tabelle 4-413 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 29060/785	1518
Tabelle 4-414 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 303	1526
Tabelle 4-415 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 304	1544
Tabelle 4-416 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 305	1567
Tabelle 4-417 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 315	1585
Tabelle 4-418 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 316	1599
Tabelle 4-419 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 317	1613
Tabelle 4-420 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 11492A	1627
Tabelle 4-421 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 11984A	1647
Tabelle 4-422 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 12541A	1667
Tabelle 4-423 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 13267A	1687
Tabelle 4-424 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 14122A	1701
Tabelle 4-425 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CCT-002	1715
Tabelle 4-426 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 202	1730
Tabelle 4-427 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CCT-003	1744
Tabelle 4-428 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Fraguas 2009	1761
Tabelle 4-429 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Gastpar 2006	1772
Tabelle 4-430 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 99008	1781

Tabelle 4-431 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 97205	1794
Tabelle 4-432 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 99003	1807
Tabelle 4-433 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 99007	1820
Tabelle 4-434 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 91206	1833
Tabelle 4-435 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 89303	1846
Tabelle 4-436 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 89306	1863
Tabelle 4-437 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 29060/785	1876

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram.....	56
Abbildung 4-1: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram.....	107
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vortioxetin).....	117
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo.....	181
Abbildung 4-4: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – alle RCTs, stratifiziert nach Regionen (LOCF).....	184
Abbildung 4-5: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	187
Abbildung 4-6: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	187
Abbildung 4-7: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo –patientenindividuelle Daten	188
Abbildung 4-8: Funnel-Plot der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo –patientenindividuelle Daten	189
Abbildung 4-9: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten	190
Abbildung 4-10: Funnel-Plot der Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten	190
Abbildung 4-11: Meta-Analyse für den Endpunkt Ansprechrate (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	207
Abbildung 4-12: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Ansprechrate (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten.....	208
Abbildung 4-13: Funnel-Plot der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Ansprechrate (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten.....	209
Abbildung 4-14: Meta-Analyse für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	225

Abbildung 4-15: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo –patientenindividuelle Daten.....	226
Abbildung 4-16: Funnel-Plot der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Remissionsrate (Odds Ratio, Risikodifferenz) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo –patientenindividuelle Daten	228
Abbildung 4-17: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation.....	240
Abbildung 4-18: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC-Daten) für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	240
Abbildung 4-19: Funnel-Plot der Sensitivitätsanalyse MMRM/OC für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	241
Abbildung 4-20: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Vortioxetin versus Placebo –patientenindividuelle Daten	242
Abbildung 4-21: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten	243
Abbildung 4-22: Funnel-Plot der Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten...	244
Abbildung 4-23: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation.....	258
Abbildung 4-24: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation.....	259
Abbildung 4-25: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Vortioxetin versus Placebo –patientenindividuelle Daten	260
Abbildung 4-26: Funnel-Plot der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten	261
Abbildung 4-27: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten	261
Abbildung 4-28: Funnel-Plot der Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten	262
Abbildung 4-29: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	271

Abbildung 4-30: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten.....	273
Abbildung 4-31: Meta-Analyse für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	283
Abbildung 4-32: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten	285
Abbildung 4-34: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation.....	296
Abbildung 4-35: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten	298
Abbildung 4-36: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	313
Abbildung 4-37: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten	315
Abbildung 4-38: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Appetit vermindert (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	355
Abbildung 4-39: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Abnorme Träume (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	356
Abbildung 4-40: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schwindel (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation.....	358
Abbildung 4-41: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	359
Abbildung 4-42: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit (Risikodifferenz) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	360
Abbildung 4-43: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Diarrhö (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	361
Abbildung 4-44: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Obstipation (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	362
Abbildung 4-45: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	363
Abbildung 4-46: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen (Risikodifferenz) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation.....	364

Abbildung 4-47: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Pruritus generalisiert (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	365
Abbildung 4-48: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Pruritus generalisiert (Risikodifferenz) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	366
Abbildung 4-49: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schläfrigkeit (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	367
Abbildung 4-50: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation ..	368
Abbildung 4-51: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit (Risikodifferenz) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation ...	369
Abbildung 4-52: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	370
Abbildung 4-53: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Tremor (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation.....	371
Abbildung 4-54: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	372
Abbildung 4-55: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	373
Abbildung 4-56: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	374
Abbildung 4-57: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen (Odds Ratio, Risikodifferenz) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation.....	375
Abbildung 4-58: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Asthenie (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation.....	375
Abbildung 4-59: Meta-Analyse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]; Baseline MADRS-Wert 20-34: mittelgradige MDE, Baseline MADRS-Wert ≥ 35 : schwere MDE	453
Abbildung 4-60: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vortioxetin).....	647
Abbildung 4-61: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Citalopram)	660

Abbildung 4-62: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram - Veränderung der depressiven Symptomatik	715
Abbildung 4-63: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	729
Abbildung 4-64: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	729
Abbildung 4-65: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten.....	730
Abbildung 4-66: Funnel-Plot der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten	731
Abbildung 4-67: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten	731
Abbildung 4-68: Funnel-Plot der Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten	732
Abbildung 4-69: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Citalopram versus Placebo	733
Abbildung 4-70: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Citalopram versus Placebo – stratifiziert nach Regionen.....	734
Abbildung 4-71: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation.....	735
Abbildung 4-72: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation.....	736
Abbildung 4-73: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Citalopram versus Placebo – patientenindividuelle Daten.....	737
Abbildung 4-74: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Citalopram versus Placebo – patientenindividuelle Daten.....	737
Abbildung 4-75: Funnel-Plot der Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Citalopram versus Placebo – patientenindividuelle Daten	738
Abbildung 4-76: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation	739
Abbildung 4-77: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	740

Abbildung 4-78: Indirekter Vergleich der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – patientenindividuelle Daten ..	742
Abbildung 4-79: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) des indirekten Vergleichs der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – patientenindividuelle Daten.....	744
Abbildung 4-80: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram - Ansprechrate	747
Abbildung 4-81: Meta-Analyse für den Endpunkt Ansprechrate (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	761
Abbildung 4-82: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Ansprechrate (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten.....	762
Abbildung 4-83: Funnel-Plot der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Ansprechrate (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten.....	763
Abbildung 4-84: Meta-Analyse für den Endpunkt Ansprechrate (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation.....	765
Abbildung 4-85: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Ansprechrate (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – patientenindividuelle Daten.....	766
Abbildung 4-86: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Ansprechrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation	768
Abbildung 4-87: Indirekter Vergleich der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Ansprechrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – patientenindividuelle Daten	770
Abbildung 4-88: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram - Remissionsrate	775
Abbildung 4-89: Meta-Analyse für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	786
Abbildung 4-90: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo –patientenindividuelle Daten.....	787
Abbildung 4-91: Funnel-Plot der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Remissionsrate (Odds Ratio, Risikodifferenz) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten	789
Abbildung 4-92: Meta-Analyse für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation.....	790

Abbildung 4-93: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo –patientenindividuelle Daten.....	791
Abbildung 4-94: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation	793
Abbildung 4-95: Indirekter Vergleich der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Remissionsrate MADRS<12/HAMD ₁₇ (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – patientenindividuelle Daten ..	797
Abbildung 4-96: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram - Veränderung des Allgemeinzustandes	802
Abbildung 4-97: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation.....	813
Abbildung 4-98: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	813
Abbildung 4-99: Funnel-Plot der Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	814
Abbildung 4-100: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Vortioxetin versus Placebo –patientenindividuelle Daten	814
Abbildung 4-101: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten	815
Abbildung 4-102: Funnel-Plot der Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten...	816
Abbildung 4-103: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	817
Abbildung 4-104: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation.....	817
Abbildung 4-105: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Citalopram versus Placebo –patientenindividuelle Daten	818
Abbildung 4-106: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Citalopram versus Placebo – patientenindividuelle Daten.....	818
Abbildung 4-107: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation	819

Abbildung 4-108: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	821
Abbildung 4-109: Indirekter Vergleich der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – patientenindividuelle Daten	822
Abbildung 4-110: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) des indirekten Vergleichs der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – patientenindividuelle Daten.....	824
Abbildung 4-111: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram - Veränderung der kognitiven Fähigkeiten.....	826
Abbildung 4-112: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation.....	835
Abbildung 4-113: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation.....	836
Abbildung 4-114: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Vortioxetin versus Placebo –patientenindividuelle Daten	836
Abbildung 4-115: Funnel-Plot der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten	837
Abbildung 4-116: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten	838
Abbildung 4-117: Funnel-Plot der Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten	839
Abbildung 4-118: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	839
Abbildung 4-119: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	840
Abbildung 4-120: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Citalopram versus Placebo –patientenindividuelle Daten	841
Abbildung 4-121: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Citalopram versus Placebo – patientenindividuelle Daten.....	841

Abbildung 4-122: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation	842
Abbildung 4-123: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	844
Abbildung 4-124: Indirekter Vergleich der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – patientenindividuelle Daten ..	845
Abbildung 4-125: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) des indirekten Vergleichs der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – patientenindividuelle Daten.....	847
Abbildung 4-126: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram – Gesamtrate Studienabbrüche.....	850
Abbildung 4-127: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation.....	859
Abbildung 4-128: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten.....	860
Abbildung 4-129: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	862
Abbildung 4-130: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – patientenindividuelle Daten.....	863
Abbildung 4-131: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation	865
Abbildung 4-132: Indirekter Vergleich der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – patientenindividuelle Daten ..	867
Abbildung 4-133: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram – Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse	872
Abbildung 4-134: Meta-Analyse für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	882
Abbildung 4-135: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten	883

Abbildung 4-137: Meta-Analyse für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	885
Abbildung 4-138: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – patientenindividuelle Daten.....	886
Abbildung 4-140: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	888
Abbildung 4-141: Indirekter Vergleich der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – patientenindividuelle Daten.....	891
Abbildung 4-142: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram – Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse.....	896
Abbildung 4-143: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation.....	906
Abbildung 4-144: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten	907
Abbildung 4-145: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	909
Abbildung 4-146: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – patientenindividuelle Daten.....	910
Abbildung 4-147: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation	912
Abbildung 4-148: Indirekter Vergleich der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – patientenindividuelle Daten ..	915
Abbildung 4-149: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram – Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse.....	920
Abbildung 4-150: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation.....	931
Abbildung 4-151: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten	932
Abbildung 4-152: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	934

Abbildung 4-153: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – patientenindividuelle Daten.....	935
Abbildung 4-154: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	937
Abbildung 4-155: Indirekter Vergleich der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – patientenindividuelle Daten.....	940
Abbildung 4-156: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram – Einzelne Unerwünschte Ereignisse	945
Abbildung 4-157: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Appetit vermindert (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	982
Abbildung 4-158: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Appetit vermindert (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	983
Abbildung 4-159: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Appetit vermindert (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	984
Abbildung 4-160: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Abnorme Träume (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	987
Abbildung 4-161: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Abnorme Träume (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	988
Abbildung 4-162: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Abnorme Träume (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	990
Abbildung 4-163: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schwindel (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation.....	992
Abbildung 4-164: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schwindel (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	994
Abbildung 4-165: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schwindel (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	995
Abbildung 4-166: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	997
Abbildung 4-167: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit (Risikodifferenz) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	998

Abbildung 4-168: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	999
Abbildung 4-169: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Übelkeit (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation	1000
Abbildung 4-170: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Diarrhö (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	1003
Abbildung 4-171: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Diarrhö (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation.....	1004
Abbildung 4-172: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Diarrhö (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation	1005
Abbildung 4-173: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Obstipation (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	1008
Abbildung 4-174: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Obstipation (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation.....	1009
Abbildung 4-175: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Obstipation (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	1010
Abbildung 4-176: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	1013
Abbildung 4-177: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen (Risikodifferenz) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation.....	1014
Abbildung 4-178: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation.....	1015
Abbildung 4-179: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen (Risikodifferenz) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	1016
Abbildung 4-180: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Erbrechen (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation	1017
Abbildung 4-181: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Pruritus generalisiert (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	1019
Abbildung 4-182: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Pruritus generalisiert (Risikodifferenz) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	1021
Abbildung 4-183: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Pruritus generalisiert (Risikodifferenz) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	1022
Abbildung 4-184: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schläfrigkeit (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation ...	1023

Abbildung 4-185: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schläfrigkeit (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation....	1024
Abbildung 4-186: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schläfrigkeit (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	1026
Abbildung 4-187: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	1029
Abbildung 4-188: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit (Risikodifferenz) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation .	1030
Abbildung 4-189: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	1031
Abbildung 4-190: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schlaflosigkeit (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	1032
Abbildung 4-191: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	1034
Abbildung 4-192: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	1035
Abbildung 4-193: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	1036
Abbildung 4-194: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen (Odds Ratio, Risikodifferenz) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	1037
Abbildung 4-195: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Kopfschmerzen (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	1037
Abbildung 4-196: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Tremor (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation.....	1040
Abbildung 4-197: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Tremor (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	1041
Abbildung 4-198: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Tremor (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation	1042
Abbildung 4-199: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	1045
Abbildung 4-200: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	1046

Abbildung 4-201: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	1047
Abbildung 4-202: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit (Odds Ratio, Risikodifferenz) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	1048
Abbildung 4-203: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Mundtrockenheit (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	1048
Abbildung 4-204: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	1051
Abbildung 4-205: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation	1052
Abbildung 4-206: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen (Odds Ratio, Risikodifferenz) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation.....	1053
Abbildung 4-207: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	1053
Abbildung 4-208: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	1054
Abbildung 4-209: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen (Odds Ratio, Risikodifferenz) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation.....	1055
Abbildung 4-210: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Vermehrtes Schwitzen (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation.....	1055
Abbildung 4-211: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Asthenie (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation.....	1058
Abbildung 4-212: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Asthenie (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation	1059
Abbildung 4-213: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Asthenie (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation	1060
Abbildung 1: Meta-Analyse stratifiziert nach Geschlecht für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus den eingeschlossenen RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten	1068

Abbildung 2: Indirekter Vergleich stratifiziert nach Geschlecht für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten	1069
Abbildung 1: Meta-Analyse stratifiziert nach Geschlecht für den Endpunkt Ansprechrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten	1088
Abbildung 2: Indirekter Vergleich stratifiziert nach Geschlecht für den Endpunkt Ansprechrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten	1089
Abbildung 1: Meta-Analyse stratifiziert nach Alter für den Endpunkt Ansprechrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten	1092
Abbildung 1: Meta-Analyse stratifiziert nach Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Ansprechrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten	1098
Abbildung 2: Indirekter Vergleich stratifiziert nach Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Ansprechrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten	1099
Abbildung 1: Meta-Analyse stratifiziert nach Alter für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten	1106
Abbildung 2: Indirekter Vergleich stratifiziert nach Alter für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten	1107
Abbildung 1: Meta-Analyse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten	1112
Abbildung 2: Indirekter Vergleich stratifiziert nach Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten	1115
Abbildung 2: Indirekter Vergleich stratifiziert nach Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten	1127
Abbildung 1: Meta-Analyse stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten.....	1154
Abbildung 2: Indirekter Vergleich stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten	1155
Abbildung 2: Indirekter Vergleich stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse aus den	

eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten.....	1164
Abbildung 2: Indirekter Vergleich stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten.....	1168
Abbildung 2: Indirekter Vergleich stratifiziert nach Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten	1174
Abbildung 1: Meta-Analyse stratifiziert nach Alter für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten	1178
Abbildung 2: Indirekter Vergleich stratifiziert nach Alter für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten	1179

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANCOVA	Analysis of covariance
APTS	All Patients Treated Set
APRS	All Patients Randomised Set
BMI	Body-Mass-Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
CGI-I	Clinical Global Impression Scales – Global Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression Scales – Severity of Illness
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSST	Digit Symbol Substitution Test
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
FAS	Full Analysis Set
GCP	Good Clinical Practice
HAM-A	Hamilton Anxiety Scale
HAMD	Hamilton Depression Scale
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
LS	Least Squares
MADRS	Montgomery Åsberg Depression Rating Scale
MDD	Major Depressive Disorder – Majore Depression
MDE	Major Depressive Episode – Episode einer Majoren Depression
MMRM	Mixed model for repeated measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison

MW	Mittelwert
n / N	Anzahl der Patienten
na	nicht angegeben
OC	Observed cases
OR	Odds Ratio
PPS	Per Protocol Set
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Nutzen von Vortioxetin im Vergleich zu Placebo und den medizinischen Zusatznutzen von Vortioxetin im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie Citalopram in der Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen darzustellen.

Datenquellen

Die Suche nach relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vortioxetin sowie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Citalopram erfolgte systematisch in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern. Für Citalopram wurde zusätzlich eine in-house Recherche in internen Lundbeck Datenbanken durchgeführt. Es konnten 14 relevante Studien zu Vortioxetin und zehn relevante Studien zu Citalopram identifiziert werden.

Als Datenquelle für das Dossier wurden ebenfalls Studienberichte für die in die Analyse einbezogenen Studien mit Vortioxetin und Citalopram verwendet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Kürzel	Komponente	Einschlusskriterium
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit einer Episode einer Major Depression (Indikationskriterium muss bei ≥ 80 % der Patienten erfüllt sein)
E2	Intervention	Vortioxetin gemäß Fachinformation*
E3	Vergleichstherapie	Citalopram gemäß Fachinformation*
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet:

		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der depressiven Symptomatik • Ansprechrage • Remissionsrate • Veränderung des Allgemeinzustandes • Veränderung der kognitiven Fähigkeiten • Gesamtrate Studienabbrüche • Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse • Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse • Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse • Einzelne Unerwünschte Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Appetit vermindert ○ Abnorme Träume ○ Schwindel ○ Übelkeit ○ Diarrhö ○ Obstipation ○ Erbrechen ○ Pruritus generalisiert ○ Schläfrigkeit ○ Schlaflosigkeit ○ Kopfschmerzen ○ Tremor ○ Mundtrockenheit ○ Vermehrtes Schwitzen ○ Asthenie
E5	Studientyp	RCT, doppelblind
E6	Studiendauer	6 – 8 Wochen
E7	Publikationstyp	Studienbericht, Vollpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus Studienregister

E8	Sprache	Keine Einschränkung
*gesucht werden klinische Studien der Wirkstoffe Vortioxetin vs. Placebo und Citalopram vs. Placebo		

Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung

Kürzel	Komponente	Ausschlusskriterium
A1	Patientenpopulation	Population nicht wie definiert (E1 nicht erfüllt)
A2	Intervention	Intervention mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht wie definiert (E2 nicht erfüllt)
A3	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie nicht wie definiert (E3 nicht erfüllt)
A4	Endpunkte	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet (E4 nicht erfüllt)
A5	Studientyp	Studientyp nicht wie definiert (E5 nicht erfüllt)
A6	Studiendauer	Studiendauer nicht wie definiert (E6 nicht erfüllt)
A7	Publikationstyp	Publikationstyp nicht wie definiert (E7 nicht erfüllt), Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation für die Bewertung des Zusatznutzens

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden die in der G-BA Modulvorlage vorgegebenen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse sowohl auf Studienebene, als auch separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Auf Grundlage der genannten Kriterien wurde das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene, als auch auf Endpunktebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Konnte mit einer großen Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind, wurde das Verzerrungspotential als „niedrig“ eingestuft. Wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als „hoch“ eingestuft, so wurde auch das Verzerrungspotential auf Endpunktebene der jeweiligen Studie als „hoch“ eingestuft.

Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Es wurden ausschließlich randomisierte und kontrollierte Studien der Evidenzstufe Ib eingeschlossen. Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements einschließlich CONSORT-Flow-Chart zum Patientenfluss für jede Studie separat. Zusätzlich wurden Design und Methodik der Studien in den vorgegebenen Tabellen der Ergebnis-Kapitel beschrieben. Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien erfolgte durch die Beschreibung der Studiendesigns, Studienpopulationen, die Art der Interventionen, Studiendauer, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung sowie der primären und patientenrelevanten sekundären Endpunkte.

Gegenüberstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien

Es werden folgende Charakteristika der Studienpopulationen in den entsprechenden Kapiteln dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnizität
- Nationalität
- Dauer der aktuellen depressiven Episode (MDE)
- Schweregrad der Erkrankung (gemäß MADRS, HAMD₂₄ und CGI-S Baseline Werte)

Gemäß des G-BA Beratungsgespräches gemäß § 8 AM-NutzenV werden die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten sowohl für die Gesamtpopulation über alle Schweregrade, sowie für die Teilpopulationen mit mittelgradiger Episode einer Major Depression und schwerer Episode einer Major Depression dargestellt. Da eine Erstbehandlung einer leichten depressiven Episode nicht generell mit einem Antidepressivum empfohlen wird, wird die Teilpopulation der Patienten mit einer leichten Episode einer Major Depression in diesem Dossier nicht berücksichtigt.

Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Vortioxetin werden anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte dargestellt:

- Veränderung der depressiven Symptomatik
- Ansprechrate
- Remissionsrate
- Veränderung des Allgemeinzustandes
- Veränderung kognitiver Fähigkeiten

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate Studienabbrüche
- Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Einzelne unerwünschte Ereignisse
 - Appetit vermindert
 - Abnorme Träume
 - Schwindel
 - Übelkeit
 - Diarrhö
 - Obstipation
 - Erbrechen
 - Pruritus generalisiert
 - Schläfrigkeit
 - Schlaflosigkeit
 - Kopfschmerzen
 - Tremor
 - Mundtrockenheit
 - Vermehrtes Schwitzen
 - Asthenie

Bei allen genannten Endpunkten handelt es sich um patientenrelevante Endpunkte zur Verbesserung des Gesundheitszustandes und zur Verringerung von Nebenwirkungen, welche mit validen Messinstrumenten erhoben wurden. Die Operationalisierungen der Endpunkte in den einzelnen Studien waren zum Teil identisch oder unterschieden sich zum Teil nur leicht. Insgesamt war die Operationalisierung der jeweiligen Endpunkte vergleichbar und für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet.

Meta-Analysen

Die Effektstärken der im Rahmen der Informationssynthese eingeschlossenen Studien wurden mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst, sofern sie medizinisch und methodisch ausreichend vergleichbar waren. Für die statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wurden primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, sofern sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Für die statistische Auswertung der Endpunkte hinsichtlich der Sicherheit wurden, sofern vorhanden, die Ergebnisse aus dem All-Patients-Treatment-Set (APTS) verwendet. Die Meta-Analysen wurden auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten durchgeführt. Für kontinuierliche Variablen wurde die Mittelwertdifferenz, standardisiert als Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt. Binäre Variablen wurden primär als Relatives Risiko dargestellt. In Sensitivitätsanalysen wurden binäre

Variablen zusätzlich als Odds Ratio und Risikodifferenz dargestellt. Zur Einschätzung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde ein statistischer Test auf Vorliegen von Heterogenität (p-Wert) durchgeführt. Das Ausmaß der Heterogenität wurde mittels I^2 bestimmt. Fehlende Messwerte der Ergebnisse wurden mit dem Imputationsverfahren LOCF berücksichtigt.

Sensitivitätsanalysen

Zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse wurden Sensitivitätsanalysen mit der Imputationsmethode OC/MMRM und Ergebnisse binärer Variablen wurden zusätzlich mit den Effektmaßen ‚Odds Ratio‘ und ‚Risikodifferenz‘ dargestellt.

Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Es wurden sowohl die in den Studien a priori geplanten Subgruppen, als auch Subgruppenanalysen aus patientenindividuellen Daten dargestellt. Es wurden mindestens folgende Subgruppen untersucht:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere
- Ländereffekte und Zentrumseffekte

Darüber hinaus wurden zusätzliche a priori geplante Subgruppen für die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

Indirekte Vergleiche

Da die Literaturrecherche keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram ergeben hat, musste auf einen indirekten Vergleich zurückgegriffen werden. Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt. Da alle relevanten Vortioxetin- und Citalopram-Studien Placebo-kontrolliert sind, wurde Placebo als gemeinsamer Brückenkomparator gewählt.

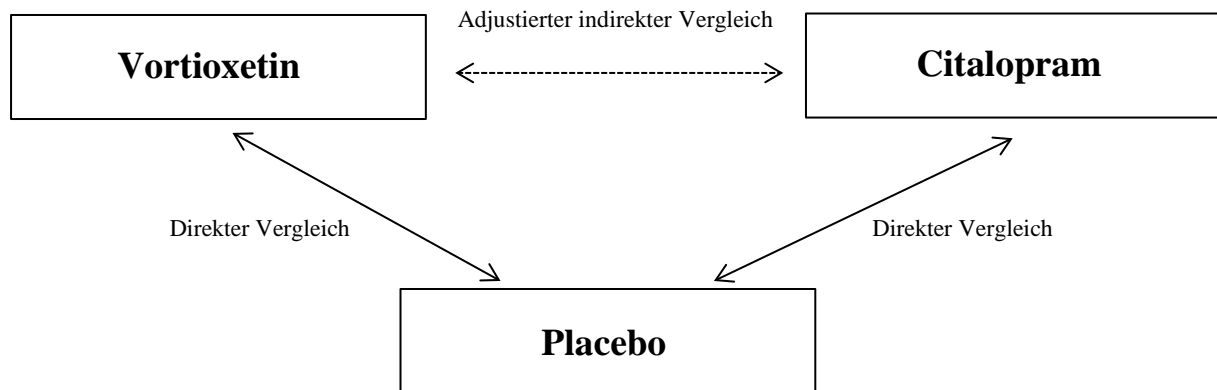


Abbildung 4-1: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram

Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vorlagen, entfällt die Konsistenzprüfung.

Zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse wurden Sensitivitätsanalysen mit der Imputationsmethode OC/MMRM und Ergebnisse binärer Variablen wurden zusätzlich mit den Effektmaßen ‚Odds Ratio‘ und ‚Risikodifferenz‘ dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Direkte Vergleichsstudien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Vortioxetin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Citalopram liegen nicht vor. Um einen adäquaten Vergleich der beiden Therapien durchführen zu können, wurde auf einen indirekten Vergleich mit Placebo als Brückenkompator zurückgegriffen. Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen mittels meta-analytischer Auswertung von Vortioxetin-Studien sowie zum medizinischen Zusatznutzen mittels indirekter Vergleiche Vortioxetin versus Citalopram in der Zielpopulation, in den Teilpopulationen mittelgradige MDE und schwere MDE sowie in den Subgruppen zusammengefasst.

14 Vortioxetin-Studien wurden im Rahmen der Informationsbeschaffung identifiziert und gemäß Einschlusskriterien selektiert. Alle 14 Studien sind randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, parallel durchgeführte klinische Studien der Evidenzstufe 1b. Die meta-analytische Auswertung der 14 Studien für den primären Endpunktparameter Veränderung der depressiven Symptomatik zeigte einen Beleg für eine substantielle Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=72,0\%$, $p<0,0001$). Die Heterogenität wurde auf Basis des I^2 -Wertes und des p-Wertes zum Heterogenitätstest geprüft. Da bei bedeutsamer Heterogenität die Ergebnisse gemäß G-BA Methodik nur in besonderen Ausnahmen gepoolt

werden, wurden Faktoren untersucht, welche die Heterogenität erklären können. Hierbei zeigte sich, dass sich die substanzielle Heterogenität gut durch regionale Faktoren darstellen und erklären lässt. Es wurde eine Aufteilung der Studien in 3 Regionen vorgenommen (Europa - $\geq 80\%$ EU-Patienten, USA - $\geq 80\%$ USA-Patienten, Andere - $\leq 80\%$ EU- oder USA-Patienten). Eine nach Regionen getrennte Berechnung der Ergebnisse ergab zwei homogene Studienpools für die Regionen Europa ($N=3$; $I^2=0,0\%$, $p = 0,8824$) und USA ($N=5$; $I^2=0,0\%$, $p = 0,6635$) und einen heterogenen Studienpool für die Region Andere ($N=6$; $I^2=68,4\%$, $p = 0,0074$). Eine Ableitung des Nutzen und Zusatznutzen auf Basis von substanziell heterogenen Ergebnissen wird gemäß G-BA Methodik als nicht sinnvoll erachtet. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Nutzen- und Zusatznutzenbewertung dieses Dossiers auf den deutschen Versorgungskontext soll gegeben sein, daher wurde der indirekte Vergleich ausschließlich auf Basis des homogenen Vortioxetin-Studienpools Europa bei mittelgradig bis schwer depressiven Patienten (Zielpopulation) durchgeführt und dargestellt.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Citalopram wurden 10 Studien im Rahmen der Informationsbeschaffung identifiziert und gemäß Einschlusskriterien selektiert. Alle Studien sind randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, parallel durchgeführte klinische Studien der Evidenzstufe 1b. Da die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen bei der Durchführung eines indirekten Vergleichs für die Ergebnissicherheit von großer Bedeutung ist, wurden auch für Citalopram für die Auswertungen im indirekten Vergleich ausschließlich Studien mit vorwiegend europäischen Patienten ($\geq 80\%$; $N=4$) verwendet. Hierdurch ist eine ausreichende Vergleichbarkeit der Vortioxetin- und Citalopram-Studienpopulationen und auch die Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet.

In die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens wurden 3 Vortioxetin-Studien und 4 Citalopram-Studien eingeschlossen.

Die relevanten Studien der Zielpopulation zu Vortioxetin versus Placebo und Citalopram versus Placebo wurden jeweils meta-analytisch zusammengefasst und für die kontinuierlichen Endpunkte Veränderung der depressiven Symptomatik, Veränderung des Allgemeinzustandes und Veränderung der kognitiven Fähigkeiten mittels Hedges' g als standardisiertem Effektmaß dargestellt. Die kategorialen Endpunkte Ansprechrate, Remissionsrate, Gesamtrate Studienabbrüche, Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse und Einzelne Unerwünschte Ereignisse wurden mittels Relativem Risiko als standardisiertem Effektmaß dargestellt. Die jeweiligen Gesamteffektstärken von Vortioxetin und Citalopram wurden dann durch einen adjustierten indirekten Vergleich im *Random Effect Model* miteinander verglichen. Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation im indirekten Vergleich erfolgte auch der adjustierte indirekte Vergleich der Teilpopulationen mit mittelgradiger bzw. schwerer MDE für alle Endpunkte außer dem Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse.

Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Vortioxetin (Hedges' g [95 %-KI]: -0,510 [-0,631; -0,388]; $p < 0,0001$) in der Verringerung der depressiven Symptomatik.

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Citalopram (Hedges' g [95 %-KI]: -0,197 [-0,322; -0,072]; $p = 0,0020$) in diesem Endpunkt. Der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs der Zielpopulationen Vortioxetin versus Citalopram ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Hedges' g [95 %-KI]: -0,313 [-0,487; -0,138]; $p = 0,0004$) für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik.

In der Auswertung des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Hedges' g [95 %-KI]: -0,319 [-0,538; -0,101]; $p = 0,0041$) für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik. Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs einen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Hedges' g [95 %-KI]: -0,440 [-0,964; 0,085]; $p = 0,1006$) für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik.

Vortioxetin zeigt eine statistisch signifikant stärkere Reduktion der depressiven Symptomatik als Citalopram in der Gesamtauswertung der Zielpopulation. Bei Patienten mit mittelgradiger MDE zeigt Vortioxetin ebenfalls eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung der depressiven Symptomatik als Citalopram und bei Patienten mit schwerer MDE zeigt Vortioxetin einen numerischen Vorteil gegenüber Citalopram (Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik).

Endpunkt Ansprechrate

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Vortioxetin (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,745 [1,461; 2,084]; $p < 0,0001$) in dem Anteil der Patienten, die ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die Behandlung zeigen.

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,168 [1,032; 1,322]; $p = 0,0137$) in diesem Endpunkt. Der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs der Zielpopulationen ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,493 [1,203; 1,854]; $p = 0,0003$) für den Endpunkt Ansprechrate.

In der Auswertung des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,606 [1,164; 2,214]; $p = 0,0039$) für den Endpunkt Ansprechrate. Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs einen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram

(Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,538 [0,975; 2,426]; $p = 0,0639$) für den Endpunkt Ansprechrate.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin ist der Anteil der Patienten, die ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die Behandlung aufweisen, statistisch signifikant größer als bei der Behandlung mit Citalopram in der Gesamtauswertung der Zielpopulation. Bei Patienten mit mittelgradiger MDE zeigt Vortioxetin eine statistisch signifikant größere Ansprechrate als Citalopram und bei Patienten mit schwerer MDE zeigt Vortioxetin einen numerischen Vorteil gegenüber Citalopram (Endpunkt Ansprechrate).

Endpunkt Remissionsrate

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Vortioxetin (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,922 [1,539; 2,401]; $p < 0,0001$) in dem Anteil der Patienten, die eine Remission der depressiven Symptomatik unter der Behandlung zeigen.

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,044 [0,900; 1,211]; $p = 0,5654$) in diesem Endpunkt. Der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs der Zielpopulationen ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,840 [1,409; 2,405]; $p < 0,0001$) für den Endpunkt Remissionsrate.

In der Auswertung des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,746 [1,263; 2,413]; $p = 0,0007$) für den Endpunkt Remissionsrate. Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs keinen statistisch signifikanten Unterschied von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,915 [0,703; 5,216]; $p = 0,2038$) für den Endpunkt Remissionsrate.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin ist der Anteil der Patienten, die eine Remission der depressiven Symptomatik unter der Behandlung aufweisen, statistisch signifikant größer als bei der Behandlung mit Citalopram in der Gesamtauswertung der Zielpopulation. Bei Patienten mit mittelgradiger MDE zeigt Vortioxetin ebenfalls eine statistisch signifikant größere Remissionsrate als Citalopram. Bei Patienten mit schwerer MDE zeigt Vortioxetin keinen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber Citalopram im Endpunkt Remissionsrate.

Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes

Der Gesamtschätzer Hedges' g der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Vortioxetin (Hedges' g [95 %-KI]: -0,495 [-0,616; -0,373]; $p < 0,0001$) in der Verbesserung des Allgemeinzustandes.

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Citalopram (Hedges' g [95 %-KI]: -0,186 [-0,331; -0,041]; $p = 0,0119$) in diesem Endpunkt. Der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs der Zielpopulationen zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Hedges' g [95 %-KI]: -0,309 [-0,498; -0,119]; $p = 0,0014$) für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes. In der Auswertung des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer einen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Hedges' g [95 %-KI]: -0,241 [-0,514; 0,032]; $p = 0,0840$) für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes. Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Hedges' g [95 %-KI]: 0,101 [-0,601; 0,803]; $p = 0,7785$) für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes.

Vortioxetin zeigt eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung des Allgemeinzustandes als Citalopram in der Gesamtauswertung der Zielpopulation. Bei Patienten mit mittelgradiger MDE zeigt Vortioxetin einen numerischen Vorteil in der Verbesserung des Allgemeinzustandes gegenüber Citalopram und bei Patienten mit schwerer MDE zeigt Vortioxetin keinen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber Citalopram in dem Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes.

Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten

Der Gesamtschätzer Hedges' g der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Vortioxetin (Hedges' g [95 %-KI]: -0,340 [-0,466; -0,215]; $p < 0,0001$) in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten.

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (Hedges' g [95 %-KI]: -0,079 [-0,224; 0,065]; $p = 0,2824$) in diesem Endpunkt. Der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs der Zielpopulationen zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Hedges' g [95 %-KI]: -0,261 [-0,452; -0,070]; $p = 0,0075$) für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten.

In der Auswertung des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer einen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Hedges' g [95 %-KI]: -0,221 [-0,493; 0,052]; $p = 0,1121$) für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten. Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs ebenfalls einen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Hedges' g [95 %-KI]: -0,372 [-0,792; 0,048]; $p = 0,0826$) für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten.

Vortioxetin zeigt eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten als Citalopram in der Gesamtauswertung der Zielpopulation. Sowohl bei Patienten mit mittelgradiger MDE als auch bei Patienten mit schwerer MDE zeigt Vortioxetin einen numerischen Vorteil gegenüber Citalopram in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten (Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten).

Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,065 [0,793; 1,430]; $p = 0,6755$) in dem Anteil der Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben.

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,862 [0,645; 1,151]; $p = 0,3138$) in diesem Endpunkt. Der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs der Zielpopulationen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,236 [0,818; 1,869]; $p = 0,3151$) für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche.

In der Auswertung des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,293 [0,772; 2,167]; $p = 0,3294$) für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche. Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,877 [0,441; 1,742]; $p = 0,7076$) für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben, vergleichbar in der Gesamtauswertung der Zielpopulation. Ebenso ist in den Teilpopulationen sowohl bei der Behandlung von Patienten mit mittelgradiger MDE als auch bei der Behandlung von Patienten mit schwerer MDE die Gesamtrate Studienabbrüche zwischen Vortioxetin und Citalopram vergleichbar.

Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,688 [0,919; 3,102]; $p = 0,0916$) in dem Anteil der Patienten, die die Studie aufgrund des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses vorzeitig beendet haben.

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,337 [0,798; 2,242]; $p = 0,2705$) in diesem Endpunkt. Der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs der Zielpopulation zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,263 [0,568; 2,805]; $p = 0,5670$) für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse.

In der Auswertung des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,543 [0,598; 3,980]; $p = 0,3698$) für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse. Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,371 [0,078; 1,754]; $p = 0,2109$) für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, die die Studie aufgrund des Auftretens unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet haben, vergleichbar in der Gesamtauswertung der Zielpopulation. Ebenfalls zeigt sich in den Teilpopulationen sowohl bei der Behandlung von Patienten mit mittelgradiger MDE als auch bei der Behandlung von Patienten mit schwerer MDE kein statistisch signifikanter Unterschied in der Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zwischen Vortioxetin und Citalopram.

Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,182 [1,059; 1,319]; $p = 0,0028$) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses berichteten.

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,032 [0,953; 1,117]; $p = 0,4358$) in diesem Endpunkt. Der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs der Zielpopulationen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,145 [1,000; 1,312]; $p = 0,0493$) zum Vorteil von Citalopram für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse.

In der Auswertung des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer ein statistisch signifikant höheren Anteil an Patienten, die das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses berichten, unter Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,192 [1,017; 1,397]; $p = 0,0306$). Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs

keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,117 [0,847; 1,472]; $p = 0,4327$) für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin ist der Anteil der Patienten, bei denen ein unerwünschtes Ereignis auftritt, statistisch signifikant höher als bei der Behandlung mit Citalopram in der Gesamtauswertung der Zielpopulation. Bei der Behandlung der mittelgradigen MDE berichten unter Vortioxetin ebenfalls statistisch signifikant mehr Patienten von dem Auftreten eines unerwünschten Ereignisses als unter Citalopram. Bei der Behandlung von Patienten mit schwerer MDE ist die Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse zwischen Vortioxetin und Citalopram vergleichbar.

Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,113 [0,279; 4,433]; $p = 0,8792$) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses berichteten.

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,924 [0,438; 1,952]; $p = 0,8362$) in diesem Endpunkt. Der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs der Zielpopulationen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,204 [0,250; 5,797]; $p = 0,8165$) für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse.

In der Auswertung des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,890 [0,076; 10,380]; $p = 0,9256$) für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse. Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,905 [0,103; 7,922]; $p = 0,9285$) für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftritt, vergleichbar in der Gesamtauswertung der Zielpopulation. Ebenfalls ist in den Teilpopulationen sowohl bei der Behandlung von Patienten mit mittelgradiger MDE als auch bei der Behandlung von Patienten mit schwerer MDE die Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse zwischen Vortioxetin und Citalopram vergleichbar.

Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse

Appetit vermindert

Für das unerwünschte Ereignis Appetit vermindert zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,643 [0,151; 17,870], $p = 0,6835$) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,662 [0,014; 31,143]; $p = 0,8338$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Appetit vermindert.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis verminderter Appetit auftritt, vergleichbar.

Abnorme Träume

Für das unerwünschte Ereignis Abnorme Träume zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,516 [0,054; 4,939], $p = 0,5662$) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 2,917 [0,125; 68,077]; $p = 0,5054$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Abnorme Träume.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Abnorme Träume auftritt, vergleichbar.

Schwindel

Für das unerwünschte Ereignis Schwindel zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,011 [0,578; 1,770], $p = 0,9683$) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,438 [0,732; 2,822]; $p = 0,2917$; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schwindel.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Schwindel auftritt, vergleichbar.

Übelkeit

Für das unerwünschte Ereignis Übelkeit zeigte sich unter Vortioxetin im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikant höherer Anteil Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten (Relatives Risiko [95 %-KI]: 3,157 [2,222; 4,487], $p < 0,0001$).

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 2,299 [1,405; 3,763]; $p = 0,0009$) zum Vorteil für Citalopram für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Übelkeit.

Unter der Behandlung mit Vortioxetin ist der Anteil der Patienten, die das unerwünschte Ereignis Übelkeit berichteten, statistisch signifikant höher als unter der Behandlung mit Citalopram.

Diarrhö

Für das unerwünschte Ereignis Diarrhö zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,574 [0,853; 2,904], $p = 0,1465$) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,676 [0,231; 1,980]; $p = 0,4749$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Diarrhö.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Diarrhö auftritt, vergleichbar.

Obstipation

Für das unerwünschte Ereignis Obstipation zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 2,179 [0,738; 6,433], $p = 0,1583$) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 2,454 [0,723; 8,327]; $p = 0,1498$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Obstipation.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Obstipation auftritt, vergleichbar.

Erbrechen

Für das unerwünschte Ereignis Erbrechen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 2,468 [0,668; 9,126], $p = 0,1756$) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 2,061 [0,408; 10,407]; $p = 0,3814$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Erbrechen.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Erbrechen auftritt, vergleichbar.

Pruritus generalisiert

Für das unerwünschte Ereignis Pruritus generalisiert zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 3,965 [0,728; 21,597], $p = 0,1113$) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Ein indirekter Vergleich für das unerwünschte Ereignis Pruritus generalisiert ist nur für den Gesamteffektschätzer Risikodifferenz möglich, da dieses unerwünschte Ereignis in den relevanten Citalopram-Studien in keinem der Behandlungsarme auftrat und die verwendete Analyse-Software den Kompletzwert Null für die Auswertung der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko und Odds Ratio nicht verarbeiten kann.

Der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Risikodifferenz [95 %-KI]: 0,008 [-0,007; 0,024]; $p = 0,2963$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Pruritus generalisiert.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Pruritus generalisiert auftritt, vergleichbar.

Schläfrigkeit

Für das unerwünschte Ereignis Schläfrigkeit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,995 [0,395; 2,505], $p = 0,9913$) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,459 [0,082; 2,555]; $p = 0,3739$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schläfrigkeit.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Schläfrigkeit auftritt, vergleichbar.

Schlaflosigkeit

Für das unerwünschte Ereignis Schlaflosigkeit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,051 [0,357; 3,094], $p = 0,9280$) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,705 [0,183; 2,725]; $p = 0,6128$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schlaflosigkeit.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Schlaflosigkeit auftritt, vergleichbar.

Kopfschmerzen

Für das unerwünschte Ereignis Kopfschmerzen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,067 [0,783; 1,455], $p = 0,6817$) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,161 [0,723; 1,864]; $p = 0,5370$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Kopfschmerzen.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Kopfschmerzen auftritt, vergleichbar.

Tremor

Für das unerwünschte Ereignis Tremor zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,296 [0,399; 4,208], $p = 0,6662$) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,190 [0,328; 4,311]; $p = 0,7914$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Tremor.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Tremor auftritt, vergleichbar.

Mundtrockenheit

Für das unerwünschte Ereignis Mundtrockenheit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,221 [0,678; 2,199], $p = 0,5062$) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt bei einem Beleg für substanzielle Heterogenität der Datenlage (Vortioxetin $I^2=0,0\%$, $p = 0,8949$; Citalopram $I^2=77,3\%$, $p = 0,0123$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,783 [0,308; 1,990]; $p = 0,6072$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Mundtrockenheit.

Aufgrund des Belegs für eine substanzielle Heterogenität der Ergebnisse wird keine Aussage aus dem Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des Endpunktes Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Mundtrockenheit für die Bewertung des Zusatznutzen abgeleitet.

Vermehrtes Schwitzen

Für das unerwünschte Ereignis Vermehrtes Schwitzen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,359 [0,327; 5,643], $p = 0,6732$) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt bei einem Beleg für eine substanzielle Heterogenität der Datenlage (Vortioxetin $I^2=60,7\%$, $p=0,0783$; Citalopram $I^2=76,6\%$, $p=0,0139$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,050 [0,200; 5,517]; $p=0,9542$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Vermehrtes Schwitzen.

Aufgrund des Belegs für eine substanzielle Heterogenität der Ergebnisse wird keine Aussage aus dem Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des Endpunktes Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Vermehrtes Schwitzen für die Bewertung des Zusatznutzen abgeleitet.

Asthenie

Für das unerwünschte Ereignis Asthenie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,701 [0,051; 9,610], $p=0,7900$) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,781 [0,056; 10,862]; $p=0,8540$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Asthenie.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Asthenie auftritt, vergleichbar.

Für den indirekten Vergleich von Vortioxetin versus Citalopram ergaben die Auswertungen zu den Subgruppen, Geschlecht, Alter, Schweregrad der Erkrankung und Region bzw. Länder für keinen der Endpunkte einen Beleg für eine Effektmodifikation.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Aussagekraft der Nachweise

Es fließen die Ergebnisse von sieben homogenen Studien der Evidenzstufe Ib in die Zusatznutzenbewertung ein. Die Studien weisen sowohl auf Studienebene, als auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotential auf. Die Studienqualität ist als hoch einzustufen. Die in der Zusatznutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte sind patientenrelevant und wurden mit validen Skalen erhoben. Die Ergebnisse basieren auf einem qualitativ hochwertigen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher der Evidenzstufe Ia. Die Aussagekraft der dargelegten Nachweise ist demnach als hoch einzustufen, die Wahrscheinlichkeit des abgeleiteten Zusatznutzens auf Basis der Nachweise gilt als belegt.

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die relevanten Studien sind bezüglich Fragestellung,

Studiendesign, Indikation, Studienpopulation, Anwendung der Interventionen und patientenrelevanter Endpunkten ausreichend vergleichbar und können für einen indirekten Vergleich herangezogen werden. Aussagen zum Zusatznutzen für Vortioxetin gegenüber Citalopram können anhand der Ergebnisse valide hergeleitet werden.

Medizinischer Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber Citalopram

Veränderung der depressiven Symptomatik

Bei der Veränderung der depressiven Symptomatik wird die Reduktion der depressiven Symptome gemessen und somit gemäß G-BA Methodik eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dargestellt. Vortioxetin führt durch die statistisch signifikant und klinisch relevant stärkere Verbesserung der depressiven Symptomatik zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung im Vergleich zu Citalopram. Sowohl für die Zielpopulation als auch für die Teilpopulation mit einer mittelgradigen MDE ist das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens für diesen Endpunkt gemäß G-BA Verfahrensordnung als beträchtlich einzustufen. Aufgrund des hohen, jedoch statistisch nicht signifikanten Effektschätzers bei Patienten mit schwerer MDE wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

Ansprechrate

Das Ansprechen auf die Therapie stellt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar. Hinsichtlich der Zielpopulation und der Teilpopulation mit einer mittelgradigen MDE sprechen unter Vortioxetin statistisch signifikant und klinisch relevant mehr Patienten auf die Therapie an als unter Citalopram und profitieren somit von einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens für diesen Endpunkt ist für die Zielpopulation und die Teilpopulation mit einer mittelgradigen MDE gemäß G-BA Verfahrensordnung als beträchtlich einzustufen. Für die Teilpopulation mit einer schweren MDE wird aufgrund des überzeugenden Effektschätzers und der Lage des Konfidenzintervalls in einem Bereich, der überwiegend die Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram anzeigt aber mit fehlender statistischer Signifikanz ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

Remissionsrate

Eine Remission bedeutet das Absinken der depressiven Symptomatik auf ein nicht mehr als depressiv einzustufendes Niveau. Eine Remission kann somit als eine Heilung der gegenwärtigen depressiven Episode angesehen werden. Daher kommt ihr als Endpunkt eine besondere Bedeutung zu. Vortioxetin führt sowohl in der Zielpopulation als auch in der Teilpopulation mit einer mittelgradigen MDE zu einer statistisch signifikant und klinisch relevant höheren Remissionsrate als Citalopram. Dies verbessert den Gesundheitszustand der Patienten unter Vortioxetin stärker als unter Citalopram und führt häufiger zu einer Heilung

der depressiven Episode als Citalopram. Demnach liegt gemäß G-BA Verfahrensordnung für die Zielpopulation und die Teilpopulation mit einer mittelgradigen MDE für den Endpunkt Remissionsrate ein erheblicher Zusatznutzen vor. Für die Teilpopulation mit einer schweren MDE wird der Zusatznutzen aufgrund der leicht erhöhten Unsicherheit auf einen nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgestuft.

Veränderung der kognitiven Fähigkeiten

Eine MDE ist häufig mit der Beeinträchtigung kognitiver Fähigkeiten wie Konzentrationsstörungen oder Verlangsamung von Denken und Sprache vergesellschaftet. Die Verbesserung kognitiver Fähigkeiten spielt für Ärzte und Patienten eine bedeutende Rolle in der Behandlung der Depression. Vortioxetin verbesserte in der Zielpopulation die kognitiven Fähigkeiten statistisch signifikant besser als Citalopram und führt somit zu einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten. Das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens für diesen Endpunkt in der Zielpopulation ist gemäß G-BA Verfahrensordnung als gering einzustufen. Für die beiden Teilpopulationen wird der Zusatznutzen aufgrund der leicht erhöhten Unsicherheit auf einen nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgestuft.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Im indirekten Vergleich berichteten in der Zielpopulation und in der Teilpopulation mit einer mittelgradigen MDE statistisch signifikant mehr Patienten über unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Citalopram. Ebenso traten in der Subgruppe der Männer unter Vortioxetin unerwünschte Ereignisse bei statistisch signifikant mehr Patienten auf als unter Citalopram. Es handelt sich hierbei um eine nicht relevante Vermeidung von Nebenwirkungen zum Vorteil von Citalopram. In der Teilpopulation mit einer schweren MDE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zu Citalopram. Für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse liegt kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Zusatzschaden von Vortioxetin gegenüber Citalopram vor.

Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse

Der indirekte Vergleich zwischen Vortioxetin und Citalopram zeigte sowohl in der Zielpopulation als auch in beiden Teilpopulationen keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Studienabbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse. Für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse liegt kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Zusatzschaden von Vortioxetin gegenüber Citalopram vor.

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Der indirekte Vergleich zwischen Vortioxetin und Citalopram zeigte sowohl in der Zielpopulation als auch in beiden Teilpopulationen keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Studienabbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse. Für den

Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse liegt kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Zusatzschaden von Vortioxetin gegenüber Citalopram vor.

Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber Citalopram in der Zielpopulation (mittelgradige bis schwere MDE)

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin gegenüber Citalopram für die Zielpopulation (mittelgradige bis schwere MDE) werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin vs. Citalopram auf Endpunktebene für die Zielpopulation (Patienten mit mittelgradiger bis schwerer MDE)

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung der depressiven Symptomatik	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Ansprechrate	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Remissionsrate	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Veränderung der kognitiven Fähigkeiten	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtschau	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

In der Gesamtschau aller Endpunkte zeigt Vortioxetin einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Citalopram bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren MDE.

Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber Citalopram in der Teilpopulation mit mittelgradiger MDE

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin gegenüber Citalopram für die Teilpopulation (mittelgradige MDE) wird in der folgenden Tabelle zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin vs. Citalopram auf Endpunktebene für die Teilpopulation mit einer mittelgradigen MDE

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung der depressiven Symptomatik	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Ansprechrate	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Remissionsrate	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Veränderung der kognitiven Fähigkeiten	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtschau	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

In der Gesamtschau aller Endpunkte zeigt Vortioxetin einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Citalopram bei Patienten mit einer mittelgradigen MDE.

Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber Citalopram in der Teilpopulation mit schwerer MDE

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin gegenüber Citalopram für die Teilpopulation (schwere MDE) wird in der folgenden Tabelle zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 4-3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin vs. Citalopram auf Endpunktebene für die Teilpopulation mit einer schweren MDE

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung der depressiven Symptomatik	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Ansprechrate	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Remissionsrate	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Veränderung der kognitiven Fähigkeiten	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtschau	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

In der Gesamtschau aller Endpunkte zeigt Vortioxetin einen Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Citalopram bei Patienten mit einer schweren MDE.

Gesamtschau des Zusatznutzens von Vortioxetin gegenüber Citalopram in der Behandlung der MDE

Tabelle 4-4: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin in der Behandlung der MDE in der Gesamtschau

Population	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zielpopulation (mittelgradige bis schwere MDE)	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Teilpopulation (mittelgradige MDE)	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Teilpopulation (schwere MDE)	Beleg für einen nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Gesamtschau	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

In der Gesamtschau zeigt Vortioxetin einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Citalopram in der Behandlung der MDE.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Nutzen von Vortioxetin im Vergleich zu Placebo und den medizinischen Zusatznutzen von Vortioxetin im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie Citalopram in der Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen darzustellen.

Der medizinische Nutzen von Vortioxetin im Vergleich zu Placebo wurde bereits im Rahmen des Zulassungsverfahrens anhand akzeptierter, patientenrelevanter Endpunkte dargestellt. Vortioxetin (Handelsname: Brintellix®) wurde auf Basis der vorgelegten Studien von der EMA ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis ausgesprochen und die Zulassung erteilt (EMA 2013a).

Patientenpopulation

In diesem Dossier wird der Nutzen und Zusatznutzen von Vortioxetin bei erwachsenen Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Episode einer Major Depression untersucht und bewertet. Es handelt sich um Patienten deren gegenwärtige depressive Episode bisher noch nicht pharmakologisch therapiert wurde bzw. bei vorangegangener

pharmakotherapeutischer antidepressiver Therapie ein mindestens 2-wöchiges therapiefreies Intervall vor der Initiierung der Therapie mit Vortioxetin eingehalten wurde.

Intervention

Das zu bewertende Arzneimittel ist Vortioxetin (Handelsname: Brintellix[®]) gemäß der Zulassung von Brintellix[®] (Lundbeck/Brintellix[®] 2015a-d).

Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung einer mittelgradigen und schweren Episoden einer Major Depression ist ein Antidepressivum aus der Wirkstoffgruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Seitens des G-BA wurde kein einzelner Wirkstoff explizit als zweckmäßige Vergleichstherapie genannt. Vielmehr wurde der Lundbeck GmbH freigestellt, einen Wirkstoff aus der Wirkstoffgruppe der SSRI auszuwählen. Aufgrund des langjährigen Leitsubstanzcharakters der SSRI wurde Citalopram als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgewählt. Der Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber Citalopram wird gemäß der in Deutschland gültigen Fachinformation von Cipramil[®] Filmtabletten untersucht und bewertet (Lundbeck/Cipramil[®] 2014).

Endpunkte

Es wurden folgende patientenrelevante Endpunkte bewertet:

- Veränderung der depressiven Symptomatik
- Ansprechrage
- Remissionsrate
- Veränderung des Allgemeinzustandes
- Veränderung der kognitiven Fähigkeiten
- Gesamtrate Studienabbrüche
- Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse
- Einzelne Unerwünschte Ereignisse:
 - Appetit vermindert
 - Abnorme Träume
 - Schwindel
 - Übelkeit
 - Diarrhö
 - Obstipation
 - Erbrechen
 - Pruritus generalisiert
 - Schläfrigkeit
 - Schlaflosigkeit
 - Kopfschmerzen

- Tremor
- Mundtrockenheit
- Vermehrtes Schwitzen
- Asthenie

Studientypen

In die Nutzenbewertung flossen ausschließlich randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studien der Evidenzstufe Ib ein. Die Methodik der Studien entspricht den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

In die Bewertung wurden alle Studien aufgenommen, die die folgenden Einschlusskriterien erfüllten:

Tabelle 4-5: Einschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung

Kürzel	Komponente	Einschlusskriterium
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit einer Episode einer Major Depression (Indikationskriterium muss bei ≥ 80 % der Patienten erfüllt sein)
E2	Intervention	Vortioxetin gemäß Fachinformation*
E3	Vergleichstherapie	Citalopram gemäß Fachinformation*
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der depressiven Symptomatik • Ansprechrate • Remissionsrate • Veränderung des Allgemeinzustandes

		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der kognitiven Fähigkeiten • Gesamtrate Studienabbrüche • Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse • Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse • Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse • Einzelne Unerwünschte Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Appetit vermindert ○ Abnorme Träume ○ Schwindel ○ Übelkeit ○ Diarrhö ○ Obstipation ○ Erbrechen ○ Pruritus generalisiert ○ Schläfrigkeit ○ Schlaflosigkeit ○ Kopfschmerzen ○ Tremor ○ Mundtrockenheit ○ Vermehrtes Schwitzen ○ Asthenie
E5	Studientyp	RCT, doppelblind
E6	Studiendauer	6 – 8 Wochen
E7	Publikationstyp	Studienbericht, Vollpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus Studienregister
E8	Sprache	Keine Einschränkung
*gesucht werden klinische Studien der Wirkstoffe Vortioxetin vs. Placebo und Citalopram vs. Placebo		

Tabelle 4-6: Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung

Kürzel	Komponente	Ausschlusskriterium
A1	Patientenpopulation	Population nicht wie definiert (E1 nicht erfüllt)

A2	Intervention	Intervention mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht wie definiert (E2 nicht erfüllt)
A3	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie nicht wie definiert (E3 nicht erfüllt)
A4	Endpunkte	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet (E4 nicht erfüllt)
A5	Studientyp	Studientyp nicht wie definiert (E5 nicht erfüllt)
A6	Studiendauer	Studiendauer nicht wie definiert (E6 nicht erfüllt)
A7	Publikationstyp	Publikationstyp nicht wie definiert (E7 nicht erfüllt), Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation für die Bewertung des Zusatznutzens

Es wurden ausschließlich Studien eingeschlossen, in denen die Studienpopulation, die Intervention und die Indikation der jeweils in Deutschland gültigen Zulassung von Vortioxetin (Brintellix®) bzw. Citalopram entsprechen. Somit ist gewährleistet, dass die Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Patientenpopulation

Es wurden Studien mit erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer Episode einer Major Depression berücksichtigt. Diese Kriterien mussten von mindestens 80 % der Studienpopulation erfüllt werden.

Intervention und Vergleichstherapie

Die zu prüfende Intervention ist Vortioxetin im Rahmen der geltenden Zulassung. Die zugelassene Dosierung entspricht 5 – 20 mg/Tag.

Die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist ein Antidepressivum aus der Wirkstoffgruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Da Citalopram seit vielen Jahren die Leitsubstanz innerhalb der Gruppe der SSRI ist, hat die Lundbeck GmbH sich auch für Citalopram als zweckmäßige Vergleichstherapie entschieden. Die zugelassene Dosierung entspricht 5 – 40 mg/Tag.

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden bewertet:

- Veränderung der depressiven Symptomatik
- Ansprechrates

- Remissionsrate
- Veränderung des Allgemeinzustandes
- Veränderung der kognitiven Fähigkeiten
- Gesamtrate Studienabbrüche
- Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse
- Einzelne Unerwünschte Ereignisse:
Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen, Asthenie

Studientyp

Es werden ausschließlich doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studien (RCT) berücksichtigt.

Studiendauer

Für die Beurteilung von Antidepressiva bei Depressionen in Kurzzeitstudien wird von der EMA eine Studiendauer von circa 6 Wochen empfohlen (EMA 2013b). Die Studiendauer aller Kurzzeitstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vortioxetin beträgt 6 oder 8 Wochen. Um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit der Studien zu erreichen, werden für die Nutzenbewertung placebo-kontrollierte klinische Studien mit Vortioxetin und Citalopram mit einer Studiendauer von 6 bis 8 Wochen berücksichtigt.

Publikationstyp

Für die Nutzenbewertung werden Studienberichte und Vollpublikationen sowie, soweit möglich, ausführliche Ergebnisberichte aus Studienregistern berücksichtigt.

Sprache

Es erfolgt keine Einschränkung hinsichtlich der Sprache, in der eine Publikation angefasst ist.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B.

randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Substanzen Vortioxetin und Citalopram wurden zwei getrennte Literaturrecherchen durchgeführt, mit vergleichbaren Suchstrategien. Die Recherchen fanden statt am 04.09.2014 bzw. 05.09.2014 beim Host DIMDI, im Kommandomodus. Aktualisierungen wurden durchgeführt am 01.12.2014 und am 03.02.2015. Folgende Datenbanken wurden durchsucht: Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline (Zeitsegment ME60), sowie Embase (Zeitsegment EM74/Embase Alert).

Die Suche nach der Indikation „Depression“ wurde sowohl mit verschiedenen datenbankspezifischen Schlagworten abgedeckt, als auch mit einer Freitextsuche in den Feldern „Titel“ und „Abstract“. Die Recherche nach den Substanzen wurde ebenfalls als kombinierte Schlagwort- und Freitextsuche durchgeführt. Die Ergebnismengen der beiden Blöcke von Suchschritten wurden anschließend miteinander verknüpft. In den Datenbanken Medline und Embase erfolgte eine Einschränkung der resultierenden Trefferzahl auf randomisierte kontrollierte Studien, dabei kamen datenbankspezifische Filter zum Einsatz. Duplikate wurden in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline und Embase/Embase Alert mithilfe der vom Host DIMDI zur Verfügung gestellten Funktion zur Duplikateliminierung entfernt.

Bei den Aktualisierungen am 01.12.2014 und 03.02.2015 wurde in den Datenbanken Medline und Embase/Embase Alert die Suche jeweils mithilfe des Release Date auf den entsprechenden Zeitraum eingeschränkt. Da die Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials nicht kontinuierlich aktualisiert wird, war diese Einschränkung dort nicht möglich; die Recherche erfolgte jeweils in der gesamten Datenbank. Die Treffermengen der letzten Aktualisierungen am 03.02.2015 gingen in das Flussdiagramm der bibliografischen Recherche für das zu bewertende Arzneimittel in Abschnitt 4.3.1.1.2 sowie in das Flussdiagramm der bibliografischen Recherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie in Abschnitt 4.3.2.1.1.2 ein.

Die detaillierten Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken sind in Anhang 4-A dargestellt, jeweils für den Zeitraum bis 04.09. bzw. 05.09.2014, vom 04.09. bzw. 05.09.2014 bis 01.12.2014 und vom 01.12.2014 bis 03.02.2015.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Öffentlich zugängliche Studienregister wurden nach laufenden sowie abgeschlossenen placebokontrollierten Studien zu Vortioxetin und Citalopram bei Depression durchsucht. Die Suche erfolgte für beide Substanzen getrennt. Folgende Studienregister wurden in die Suche einbezogen: [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) und Pharmnet.Bund. Die Recherchen fanden statt am 25.03.2015.

In den Registern clinicaltrials.gov und ICTRP wurde die „Advanced Search“ verwendet, jeweils mit dem Substanznamen und Synonymen im Feld „intervention“ und Suchbegriffen für die Indikation „depression“ im Feld „condition“. Im EU Clinical Trials Register erfolgte die Suche im Modus „Basic Search“, jeweils nach Suchbegriffen für „depression“ verknüpft mit dem Substanznamen/Synonymen. In Pharmnet.Bund wurde gesucht nach dem Substanznamen/Synonymen im Feld „Active substance“ und zusätzlich in den Textfeldern. Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Die detaillierten Recherchestrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion relevanter Studien wird unabhängig von zwei Personen durchgeführt.

Die aus der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden nach Bereinigung von Duplikaten zunächst in drei Kategorien eingeteilt:

1. Mögliche Dokumente zum Thema, die mindestens folgende Kriterien erfüllen:
 - a) Patienten mit Major Depression
 - b) Intervention mit Citalopram bzw. Vortioxetin
 - c) Humanstudie (Originalarbeit)
2. Sekundärpublikationen (systematische Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen) zur Fragestellung der Bewertung
3. Dokumente, die nicht themenrelevant sind, da sie nicht die minimalen Einschlusskriterien erfüllen und keine Sekundärpublikationen zur vorliegenden Fragestellung sind

Dieser erste Selektionsschritt erfolgt auf Basis des Titels und, sofern vorhanden, Abstracts.

Im zweiten Selektionsschritt wird ein Volltextscreening der Dokumente zu 1. durchgeführt. Hier werden alle Studien selektiert, welche die in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Einschlusskriterien erfüllen und die Ausschlusskriterien nicht erfüllen.

Der dritte Selektionsschritt beinhaltet ein Volltextscreening der Dokumente zu 2., um aus den Übersichtsarbeiten weitere mögliche Primärpublikationen zu identifizieren, die dann wiederum im Volltext gesichtet und bezüglich ihrer Relevanz gemäß Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt werden.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion

heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden Verzerrungsaspekte der Ergebnisse sowohl auf Studienebene, als auch separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt bewertet. Hierzu wurden folgende endpunktübergreifende Aspekte systematisch erhoben:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung von Patienten und behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Zur Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene wurden folgende endpunktspezifische Aspekte systematisch dargestellt:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat-Prinzips (ITT-Prinzip)
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Sofern die Ergebnisse zum ITT-Kollektiv nicht vorlagen, wurde das FAS-Kollektiv herangezogen. Dieses Vorgehen wurde als adäquat betrachtet, da das Ideal der ITT-Analysen (Daten aller randomisierten Patienten) in der Praxis häufig schwer zu realisieren ist. Die Analyse des FAS-Kollektives ist so nah wie möglich am ITT-Kollektiv und so realistisch wie möglich. Sie stellt häufig eine konservative Methode dar und spiegelt meist die Effekte wider, welche in der späteren Praxis zu beobachten sind (ICH 1998).

Auf Grundlage der genannten Kriterien wurde das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene, als auch auf Endpunktebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Konnte mit einer großen Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind, wurde das Verzerrungspotential als „niedrig“ eingestuft. Eine relevante Verzerrung würde bedeuten, dass sich bei einer Beseitigung der verzerrenden Aspekte die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden. Die Einschätzung wurde abschließend begründet. Wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als „hoch“ eingestuft, so wurde auch das

Verzerrungspotential auf Endpunktebene der jeweiligen Studie als „hoch“ eingestuft. Dies führte nicht zum Ausschluss der Daten sondern wurde diskutiert.

Grundlage für die Bewertung von Verzerrungsaspekten sowie des Verzerrungspotentials war Anhang 4-F mit den „Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten“.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Es wurden ausschließlich randomisierte und kontrollierte Studien der Evidenzstufe Ib eingeschlossen. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien wurden in den Abschnitten 4.3.1.2 und 4.3.2.1.2 beschrieben. Hierzu wurden die in den Unterabschnitten vorgegebenen Tabellen verwendet. Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien erfolgte durch die Beschreibung der Studiendesigns, Studienpopulationen, die Art der Interventionen, Studiendauer, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung sowie der primären und patientenrelevanten sekundären Endpunkte. Die Studienpopulationen wurden hinsichtlich Alter, Geschlecht, Ethnizität, Nationalität, Dauer der aktuellen Erkrankung und Schweregrad der Erkrankung beschrieben. In Anhang 4-E erfolgte die Beschreibung von Design und Methodik der Studien gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements einschließlich CONSORT-Flow-Chart zum Patientenfluss für jede Studie separat.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die Ergebnisse der relevanten Studien werden in den entsprechenden Unterkapiteln der Abschnitte 4.3.1 und 4.3.2 für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt. Die Darstellung enthält folgende Charakteristika der Studienpopulationen:

Charakteristika der Studienpopulationen

Es wurden folgende Charakteristika der Studienpopulationen dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnizität
- Nationalität
- Dauer der aktuellen depressiven Episode (MDE)
- Schweregrad der Erkrankung (gemäß MADRS, HAMD₂₄ und CGI-S Baseline Werte)

Schweregrade der Episode einer Major Depression (MDE)

Gemäß des G-BA Beratungsgespräches gemäß § 8 AM-NutzenV wird der Schweregrad der depressiven Episode in der Darstellung der Ergebnisse berücksichtigt. Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten werden sowohl für die Gesamtpopulation über alle Schweregrade, sowie für die Teilpopulationen mit mittelgradiger Episode einer Major Depression und schwerer Episode einer Major Depression dargestellt. Die Einteilung der Schweregrade wird anhand der im deutschen Versorgungskontext anerkannten und üblichen Schweregraddefinitionen vorgenommen (DGPPN 2012, S. 184):

7-19: leichtes depressives Syndrom

20-34: mittelgradiges depressives Syndrom

≥ 35: schweres depressives Syndrom

anhand der MADRS

Da eine Erstbehandlung einer leichten depressiven Episode nicht generell mit einem Antidepressivum empfohlen wird (DGPPN 2012, GBA 2013), wird die Teilpopulation der Patienten mit einer leichten Episode einer Major Depression in diesem Dossier nicht berücksichtigt.

Patientenrelevante Endpunkte

Es wurden folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Veränderung der depressiven Symptomatik
- Ansprechrate
- Remissionsrate
- Veränderung des Allgemeinzustandes
- Veränderung kognitiver Fähigkeiten
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate Studienabbrüche
- Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Einzelne unerwünschte Ereignisse

Sowohl Patienten als auch Ärzte haben die Bedeutung etablierter Endpunkte der antidepressiven Therapie bewertet (Danner et al. 2011). Die Patienten bewerten die Ansprechrate auf die Therapie sowie die Verbesserung kognitiver Fähigkeiten als die prioritären Endpunkte. Die Ärzte beurteilen die Remission und die Vermeidung eines Rezidivs als besonders wichtig. In einer weiteren Analyse bibliographischer Daten aus sieben Datenbanken und vier Studienregistern für den Zeitraum ab 2011 wird die herausragende Bedeutung der Ansprechrate und der Remission als vornehmlich relevante Endpunkte einer antidepressiven Therapie bestätigt (Kreimendal et al. 2014). Darüber hinaus wurde in einem dritten Ansatz ein Delphi-Panel zur Bestimmung der Patienten-relevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet der Depression durchgeführt, um speziell die Situation im deutschen Versorgungskontext zu dokumentieren (Gründer 2014). Die Methodik zur Analyse der Endpunkte entsprach jener von Danner und Mitarbeitern (Danner et al. 2011). In der deutschen Versorgungssituation weist die Wirksamkeit die größte Bedeutung auf, wobei die Endpunkte Ansprechrate und Remission von herausragender Bedeutung sind.

Die diversen Wirksamkeitsparameter sind aus therapeutischer Sicht keinesfalls als gleichwertig zu betrachten, vielmehr stellen Ansprechrate und Remission die in diesem Zusammenhang wichtigsten Parameter dar. Das Erreichen dieser Therapieziele bedeutet:

- Weniger Inanspruchnahme medizinischer Dienstleistungen
- Verhinderung des Wiederauftretens der Depression
- Verlängerung der Intervalle zwischen den depressiven Episoden
- Geringeres suizidales Risiko

- Reduziertes Risiko einer therapie-resistenten Depression (Nemeroff, 2007)

Veränderung der depressiven Symptomatik

Die Verminderung der depressiven Symptome gilt als relevantes Behandlungsziel bei der Behandlung von Patienten mit depressiven Störungen (DGPPN 2012). Die Veränderung der depressiven Symptomatik, gemessen anhand einer validierten Depressions-Skala gibt Auskunft über die Verbesserung des Gesundheitszustandes und über die Morbidität des Patienten und ist somit als patientenrelevant einzustufen. Die EMA empfiehlt in ihrer Guideline die Differenz validierter Skalenwerte zwischen Studienbeginn und Studienende als relevanten Endpunkt in klinischen Studien zur Indikation der Depression zu erheben (EMA 2013b), was dem Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik entspricht. Als validierte Skalen empfiehlt die EMA die HAMD und die MADRS. Die Nationale Versorgungsleitlinie zur unipolaren Depression (Klassifikation S3-Leitlinie) weist die MADRS und die HAMD Skala als bewährte Skalen zur Beurteilung der Verbesserung der depressiven Symptomatik aus (DGPPN 2012). Der Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik wurde bei 8 Studien anhand der drei validierten Skalen (MADRS, HAMD₁₇ und HAMD₂₄), bei 5 Studien anhand zweier Skalen (MADRS, und HAMD₁₇ oder HAMD₂₄), und bei 11 Studien anhand einer Skala (MADRS oder HAMD₁₇) erhoben. Auch in den Nutzenbewertungen A05-20A und A05-20C des IQWiG findet dieser Endpunkt anhand dieser Skalen Berücksichtigung (IQWiG 2010, IQWiG 2011). Es wurden jeweils die Ergebnisse der gemäß Studienprotokoll oder Publikation primären Erhebungsskala in die Meta-Analysen inkludiert. Die Operationalisierungen für diesen Endpunkt sind zwischen den Studien vergleichbar und die Ergebnisse für eine adjustierte indirekte Meta-Analyse geeignet.

Ansprechrate

Die Verminderung der depressiven Symptome gilt als relevantes Behandlungsziel bei der Behandlung von Patienten mit depressiven Störungen (DGPPN 2012). Die Ansprechrate, definiert als eine mindestens 50%ige Verbesserung auf einer validierten Depressionsskala, gibt Auskunft über die Verbesserung des Gesundheitszustandes und über die Morbidität des Patienten und ist somit als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen. Die EMA empfiehlt in ihrer Guideline die *Response* (Ansprechrate) als relevanten Endpunkt in klinischen Studien zur Indikation der Depression zu erheben (EMA 2013b). Als validierte Skalen empfiehlt die EMA die HAMD und die MADRS. Die Nationale Versorgungsleitlinie zur unipolaren Depression (Klassifikation S3-Leitlinie) weist die MADRS und die HAMD Skala als bewährte Skalen zur Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie aus (DGPPN 2012). Der Endpunkt Ansprechrate wurde bei 3 Studien anhand der drei validierten Skalen (MADRS, HAMD₁₇ und HAMD₂₄), bei 5 Studien anhand zweier Skalen (MADRS, und HAMD₁₇ oder HAMD₂₄), und bei 16 Studien anhand einer Skala (MADRS oder HAMD₁₇ oder HAMD₂₄) erhoben. Auch in den Nutzenbewertungen A05-20A und A05-20C des IQWiG findet dieser Endpunkt anhand dieser Skalen Berücksichtigung (IQWiG 2010, IQWiG 2011). Es wurden

jeweils die Ergebnisse der gemäß Studienprotokoll oder Publikation primären Erhebungsskala in die Meta-Analysen inkludiert. Die Ansprechrate war in allen Studien definiert als prozentualer Anteil Patienten, die eine mindestens 50 %ige Reduktion des Skalenwertes zu Studienende im Vergleich zu Studienbeginn aufwiesen. In einer Studie war Ansprechrate zusätzlich alternativ definiert als prozentualer Anteil Patienten, die zu Studienende einen HAMD₁₇ Gesamtwert unter 10 im Vergleich zu Studienbeginn aufwiesen. Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewähren, wurde einheitlich die Definition mit einer Verbesserung von mindestens 50% von Studienbeginn bis Studienende berücksichtigt. Die Operationalisierungen für diesen Endpunkt waren zwischen den Studien vergleichbar und die Ergebnisse für eine adjustierte indirekte Meta-Analyse geeignet.

Remissionsrate

Die Remission gilt als relevantes Behandlungsziel bei der Behandlung von Patienten mit depressiven Störungen (DGPPN 2012). Eine Remission kennzeichnet eine Verkürzung der Krankheitsdauer, gibt Auskunft über die Morbidität des Patienten und ist somit als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen. Die EMA empfiehlt in ihrer Guideline die Remission als relevanten Endpunkt in klinischen Studien zur Indikation der Depression zu erheben (EMA 2013b). Als validierte Skalen empfiehlt die EMA die HAMD und die MADRS. Die Nationale Versorgungsleitlinie zur unipolaren Depression (Klassifikation S3-Leitlinie) weist die MADRS und die HAMD Skala als bewährte Skalen zur Beurteilung der Verbesserung der depressiven Symptomatik aus (DGPPN 2012). Der Endpunkt Remissionsrate wurde bei 8 Studien anhand der validierten Skalen MADRS und HAMD₁₇ und bei 12 Studien anhand einer Skala erhoben. Auch in den Nutzenbewertungen A05-20A und A05-20C des IQWiG findet dieser Endpunkt anhand dieser Skalen Berücksichtigung (IQWiG 2010, IQWiG 2011). Die verwendeten Schwellenwerte für eine Remission variierten zwischen den Studien leicht. Für die MADRS wurden in den Studien drei leicht unterschiedliche Schwellenwerte verwendet ($\text{MADRS} \leq 10$, $\text{MADRS} < 9$ oder $\text{MADRS} \leq 12$). Für die HAMD₁₇ wurden in den Studien zwei leicht unterschiedliche Schwellenwerte verwendet ($\text{HAMD}_{17} \leq 7$ oder $\text{HAMD}_{17} < 8$). Die Remissionsrate bezüglich HAMD₂₄ war in einer Studie angegeben und war mit einem Schwellenwert von ≤ 10 definiert. Es wurden jeweils die Ergebnisse der in der jeweiligen Studie als a priori definierten primären Erhebungsskala und des primären Schwellenwertes in die Meta-Analysen inkludiert. Zusammenfassend sind die Operationalisierungen für diesen Endpunkt zwischen den Studien vergleichbar und die Ergebnisse für eine adjustierte indirekte Meta-Analyse geeignet.

Veränderung des Allgemeinzustandes

Die Verbesserung des Allgemeinzustandes gibt Auskunft über die Verbesserung des Gesundheitszustandes und über die Morbidität des Patienten und ist somit als patientenrelevant einzustufen. Die EMA empfiehlt in ihrer Guideline die Verbesserung des Allgemeinzustandes als relevanten sekundären Endpunkt in klinischen Studien zur Indikation

der Depression zu erheben (EMA 2013b). Als validierte Skalen empfiehlt die EMA die CGI Skala. Der Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes wurde in allen Studien anhand der validierten Skala CGI dargestellt. Die Operationalisierungen für diesen Endpunkt waren zwischen den Studien vergleichbar und die Ergebnisse für eine adjustierte indirekte Meta-Analyse geeignet.

Veränderung kognitiver Fähigkeiten

Die Depression ist eine vielschichtige und komplexe psychiatrische Erkrankung, die aus unterschiedlichen Symptomkomplexen bestehen kann, wobei die verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit als häufiges Symptom der Depression aufgeführt wird (ICD-10, Dilling et al. 2008). Die Verbesserung kognitiver Fähigkeiten gilt als relevantes Behandlungsziel bei der Behandlung von Patienten mit depressiven Störungen (DGPPN 2012, Danner et al. 2011) und wurde auch in einem Delphi-Panel als patienten-relevante Endpunkte identifiziert (Gründer 2014). Die Verbesserung kognitiver Fähigkeiten ist somit als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen. Auch in den Nutzenbewertungen A05-20A und A05-20C des IQWiG findet dieser Endpunkt Berücksichtigung (IQWiG 2010, IQWiG 2011). Entsprechend wird in der Nutzenbewertung von Vortioxetin gegenüber Citalopram neben den etablierten Endpunkten auch der klinische Effekt auf kognitive Fähigkeiten dokumentiert. Da spezifische psychometrische Skalen zur Evaluierung kognitiver Fähigkeiten ausschließlich für Vortioxetin zur Verfügung stehen, werden einzelne Symptomkomplexe der psychometrischen Skalen zur Bestimmung der Depressivität für die Beurteilung des etwaigen Effektes auf kognitive Symptome verwendet.

Für die Skala HAMD wird der Symptomkomplex „Depressive Hemmung“ (Item 8) verwendet, unter dem die Symptome wie Verlangsamung von Denken und Sprache, Konzentrationsschwäche und reduzierte Motorik subsumiert werden. In der MADRS wird der Symptomkomplex „Konzentrationsschwierigkeiten“ (Item 6) verwendet, in den Schwierigkeiten der Konzentration bis zum völligen Verlust der Konzentrationsfähigkeit nach Stärke, Häufigkeit und Ausmaß der Unfähigkeit zur Konzentration erfasst wird. Die Einzelitems werden entsprechend dem methodischen Ansatz von Borenstein (2009) zum Cluster „Veränderung der kognitiven Fähigkeiten“ zusammengefasst.

Spezifische Erhebungsinstrumente zur Dokumentation der kognitiven Leistungsfähigkeit, wie der Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) und der Digit Symbol Substitution Test (DSST), wurden ausschließlich in den klinischen Studien mit Vortioxetin verwendet und dienen der Dokumentation kognitiver Fähigkeiten.

Gesamtrate Studienabbrüche

Die Gesamtrate der Studienabbrüche ist relevant zur Beurteilung der Compliance der Patienten und zur Fortsetzung der Therapie. Die Fortsetzung der Therapie ist eine Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie und gibt somit Auskunft über die Verbesserung des Gesundheitszustandes. Der Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche ist als

patientenrelevant einzustufen. Die Operationalisierung für den Endpunkt „Gesamtrate Studienabbrüche“ erfolgte bei allen Studien deskriptiv. Die Anzahl der Patienten mit Studienabbrüchen wurde in allen Studien berichtet. Die Operationalisierungen für diesen Endpunkt waren zwischen den Studien vergleichbar und die Ergebnisse für eine adjustierte indirekte Meta-Analyse geeignet.

Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Die Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit eines Wirkstoffes z.B. anhand der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sind obligater Bestandteil bei der Einschätzung der Nutzen-Schaden-Relation eines Arzneimittels. Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse geben Auskunft über die Verringerung von Nebenwirkungen, welche direkten Einfluss auf die Fortsetzung der Therapie haben und sind somit patientenrelevant. Die Operationalisierung für den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse erfolgte bei allen Studien deskriptiv. Die Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses beendet haben, wurde in allen Studien berichtet. Die Operationalisierungen für diesen Endpunkt waren zwischen den Studien vergleichbar und die Ergebnisse für eine adjustierte indirekte Meta-Analyse geeignet.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Die Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit eines Wirkstoffes z.B. anhand unerwünschter Ereignisse sind obligater Bestandteil bei der Einschätzung der Nutzen-Schaden-Relation eines Arzneimittels. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse gibt Auskunft über die Verringerung von Nebenwirkungen und ist somit patientenrelevant.

Die Operationalisierung für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse erfolgte bei den Studien deskriptiv. In einigen Studien wurden die unerwünschten Ereignisse in mehreren Zeiträumen analysiert:

- Studienzeitraum (von der Randomisierung bis zu dem letzten Kontakt)
- Behandlungszeitraum (doppelblinde Behandlungsphase)
- Absetzphase gesamt
- Absetzphase, 1. Teil
- Absetzphase, 2. Teil
- Sicherheits-Nachbeobachtungsphase (Phase nach Absetzen der Studienmedikation)

Für einige relevante Studien wurde die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ausschließlich aus dem Behandlungszeitraum berichtet. Um eine Vergleichbarkeit des Endpunktes zwischen den Studien zu gewährleisten, wurde für die Nutzen- und Zusatznutzenbewertung die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus dem Behandlungszeitraum verwendet.

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Die Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit eines Wirkstoffes z.B. anhand schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sind obligater Bestandteil bei der Einschätzung der Nutzen-Schaden-Relation eines Arzneimittels. Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gibt Auskunft über die Verringerung von Nebenwirkungen und ist somit patientenrelevant.

Die Operationalisierung für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erfolgte bei den Studien deskriptiv. In einigen Studien wurden die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in mehreren Zeiträumen analysiert:

- Studienzeitraum (von der Randomisierung bis zu dem letzten Kontakt)
- Behandlungszeitraum (doppelblinde Behandlungsphase)
- Absetzphase gesamt
- Absetzphase, 1. Teil
- Absetzphase, 2. Teil
- Sicherheits-Nachbeobachtungsphase (Phase nach Absetzen der Studienmedikation)

Für einige relevante Studien wurde die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ausschließlich aus dem Behandlungszeitraum berichtet. Um eine Vergleichbarkeit des Endpunktes zwischen den Studien zu gewährleisten, wurde für die Nutzen- und Zusatznutzenbewertung die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus dem Behandlungszeitraum verwendet.

Einzelne unerwünschte Ereignisse

Die Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit eines Wirkstoffes z.B. anhand einzelner unerwünschter Ereignisse sind Bestandteil bei der Einschätzung der Nutzen-Schaden-Relation eines Arzneimittels. Die Analyse einzelner unerwünschter Ereignisse gibt Auskunft über die Verringerung von Nebenwirkungen und ist somit patientenrelevant.

Die Operationalisierung für den Endpunkt Einzelne unerwünschte Ereignisse erfolgte bei den Studien deskriptiv. In einigen Studien wurden einzelne unerwünschte Ereignisse in mehreren Zeiträumen analysiert:

- Studienzeitraum (von der Randomisierung bis zu dem letzten Kontakt)
- Behandlungszeitraum (doppelblinde Behandlungsphase)
- Absetzphase gesamt
- Absetzphase, 1. Teil
- Absetzphase, 2. Teil
- Sicherheits-Nachbeobachtungsphase (Phase nach Absetzen der Studienmedikation)

Für einige relevante Studien wurden einzelne unerwünschte Ereignisse ausschließlich aus dem Behandlungszeitraum berichtet. Um eine Vergleichbarkeit des Endpunktes zwischen den Studien zu gewährleisten, wurde für die Nutzen- und Zusatznutzenbewertung die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus dem Behandlungszeitraum verwendet.

Für die Darstellung einzelner unerwünschter Ereignisse wurden vor allem häufige Nebenwirkungen als relevant erachtet. Sofern die Daten in den Studienquellen vorhanden waren, wurden alle Nebenwirkungen, die in der Fachinformation Brintellix[®] (Stand: Februar 2015) (Lundbeck/Brintellix[®] 2015a) mit der Häufigkeitsangabe „sehr häufig“ und „häufig“ angegeben waren und alle Nebenwirkungen, die in der Fachinformation Cipramil[®] (Stand: November 2014) (Lundbeck/Cipramil[®] 2014) mit der Häufigkeitsangabe „sehr häufig“ angegeben waren in dem Endpunkt „Einzelne unerwünschte Ereignisse“ dargestellt. Hierbei handelt es sich um folgende einzelne unerwünschte Ereignisse:

- Appetit vermindert
- Abnorme Träume
- Schwindel
- Übelkeit
- Diarrhö
- Obstipation
- Erbrechen
- Pruritus generalisiert
- Schläfrigkeit
- Schlaflosigkeit
- Kopfschmerzen
- Tremor
- Mundtrockenheit
- Vermehrtes Schwitzen
- Asthenie

Als Imputationsmethode wurden in den Vortioxetin Studien jeweils die LOCF/ANCOVA und die OC/MMRM Methode verwendet. In einigen Citalopram Studien wurden ausschließlich Ergebnisse auf Basis der LOCF/ANCOVA Methode berichtet. Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleisten zu können, wurden für die Nutzenbewertung (Vortioxetin versus Placebo) und die Zusatznutzenbewertung (Vortioxetin versus Citalopram) ausschließlich die Ergebnisse auf Basis der LOCF/ANCOVA Imputationsmethode verwendet. Sofern vorhanden wurden die Daten auf Basis der OC/MMRM Methode als Sensitivitätsanalyse dargestellt (s.a. Abschnitt 4.2.5.4)

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu

begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Effektstärken der im Rahmen der Informationssynthese eingeschlossenen Studien wurden unter Berücksichtigung der Fallzahlen und der Varianzen mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst, sofern sie medizinisch und methodisch ausreichend vergleichbar waren. Die ausreichende Vergleichbarkeit der Studien wurde anhand der

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Fragestellung der Studie, des Studiendesigns, der Indikation, der Studienpopulation, der Anwendung der Intervention und der patientenrelevanten Endpunkte bewertet (siehe Abschnitt 4.5).

Für die statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wurden primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, sofern sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Falls keine relevanten Daten zu dem ITT-Kollektiv vorlagen, wurde auf das FAS-Kollektiv zurückgegriffen. Das Ideal der ITT-Analysen (Daten aller randomisierten Patienten) ist in der Praxis häufig schwer zu realisieren. Die Analyse des FAS-Kollektives ist so nah wie möglich am ITT-Kollektiv und so realistisch wie möglich. Sie stellt häufig eine konservative Methode dar und spiegelt meist die Effekte wieder, welche in der späteren Praxis zu beobachten sind (ICH 1998). Für die statistische Auswertung der Endpunkte hinsichtlich der Sicherheit wurden, sofern vorhanden, die Ergebnisse aus dem All-Patients-Treatment-Set (APTS) verwendet. Die Meta-Analysen wurden auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten durchgeführt. Lagen die Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vor, wurden diese aus den vorhandenen Informationen berechnet bzw. näherungsweise bestimmt. Für kontinuierliche Variablen wurde die Mittelwertdifferenz, standardisiert als Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Binäre Variablen wurden primär als Relatives Risiko dargestellt. In Sensitivitätsanalysen wurden binäre Variablen zusätzlich als Odds Ratio und Risikodifferenz dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Alle in diesem Dossier dargestellten Meta-Analysen basieren auf dem *Statistical Report Meta-Analysis Vortioxetine vs. Citalopram* (Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015).

Die patientenrelevanten Endpunkte Veränderung der depressiven Symptomatik, Ansprechrate und Remissionsrate wurden in den relevanten Studien auf mehreren Depressions-Skalen gemessen (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Für die meta-analytische Darstellung wurde jeweils die laut Studienprotokoll a priori als primär geplante Skala verwendet. Hierbei handelt es sich je nach Studie um die gemäß EMA Guideline validierten Skalen MADRS, HAM-D₁₇ und HAM-D₂₄ (EMA 2013b). Eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Skalen ist aus methodischer und klinischer Sicht durchführbar und valide, da die validierten Depressions-Skalen und die daraus entstehenden Erhebungen als vergleichbar betrachtet werden können (Hegerl 2014). Zudem wird zur Darstellung der Effekte ein standardisiertes Effektmaß verwendet, so dass die Effekte unterschiedlicher valider Skalen vergleichbar sind (Fountoulakis/Samara/Siamouli 2013).

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle der einzelnen Studien wurden grafisch zusammen mit dem Gesamteffektschätzer mittels Forest Plot zusammenfassend dargestellt. Zur Einschätzung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde ein statistischer Test auf Vorliegen von Heterogenität (p-Wert) durchgeführt. Ein p-Wert von $p < 0,2$ wurde als Hinweis auf Heterogenität und ein p-Wert von $p < 0,05$ wurde als Beweis einer vorliegenden

Heterogenität gewertet. Das Ausmaß der Heterogenität wurde mittels I^2 bestimmt (Higgins 2003). Das Ausmaß der Heterogenität wurde durch folgende Einteilung eingeschätzt (Higgins/Green 2011):

0 – 40 %	wahrscheinlich unbedeutend
30 – 60 %	mittelmäßig
50 – 90 %	substanziell
75 – 100 %	erheblich

Bei nicht bedeutsamer Heterogenität wurde der gemeinsame Effekt zusammen mit dem Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wurde kontextabhängig untersucht, welche Faktoren die bedeutsame Heterogenität verursachen konnten. Die Studien, welche die bedeutsame Heterogenität verursachten wurden ausgeschlossen, um einen homogenen Studienpool zu erlangen. Fehlende Messwerte wurden mit dem Imputationsverfahren LOCF berücksichtigt.

Die in diesem Dossier dargestellten Meta-Analysen wurden nach Whitehead und Borenstein durchgeführt (Whitehead et al. 2002, Borenstein et al. 2009). Meta-Analysen von kontinuierlichen Variablen mit zufälligen Effekten in r vergleichbaren Studien wurden wie folgt berechnet (Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015):

Study	Test			Reference			$\hat{\theta}$	Var($\hat{\theta}$)	w	$\hat{\theta} w$	$\hat{\theta}^2 w$
	nT	mT	sT	nR	mR	sR					
1	nT ₁	mT ₁	sT ₁	nR ₁	mR ₁	sR ₁	$\hat{\theta}_1$	Var($\hat{\theta}_1$)	1/Var($\hat{\theta}_1$)	$\hat{\theta}_1 w_1$	$\hat{\theta}_1^2 w_1$
⋮											
r	nT _r	mT _r	sT _r	nR _r	mR _r	sR _r	$\hat{\theta}_r$	Var($\hat{\theta}_r$)	1/Var($\hat{\theta}_r$)	$\hat{\theta}_r w_r$	$\hat{\theta}_r^2 w_r$
Total									$\sum w_i$ = S_w	$\sum \hat{\theta}_i w_i$ = $S_{\theta w}$	$\sum \hat{\theta}_i^2 w_i$ = $S_{\theta^2 w}$
Computation of fixed effect model								$\hat{\theta}_i, \text{Var} \hat{\theta}_i, U, Q$	(cf. Table 3)		
$\hat{\tau}^2 = \begin{cases} (Q - r + 1) / [S_w - (\sum w_i^2) / S_w] \\ 0 \text{ if } Q \leq r - 1 \end{cases}$								= heterogeneity estimator (r = number of studies)			
New weights $w_i^* = 1 / \left(\frac{1}{w_i} + \hat{\tau}^2 \right)$								[= w_i if $\hat{\tau}^2 = 0$]			
New estimators $S_{w^*} = \sum w_i^*$ and $S_{\theta w^*} = \sum \hat{\theta}_i w_i^*$											
Estimate and SEM of overall random effects								$\hat{\theta} = S_{\theta w^*} / S_{w^*}$	$SE(\hat{\theta}) = 1 / \sqrt{S_{w^*}}$		
95% confidence interval for θ								$\hat{\theta} \pm 1.96 SE(\hat{\theta})$			

R = Referenz, R_i = Referenz der Studie i

T = Test, T_i = Test der Studie i

n = Anzahl der Patienten

m = Mittelwert

s = Standardabweichung

VAR = Varianz

Für Meta-Analysen von binären Variablen mit zufälligen Effekten wurden die Behandlungseffekte der Studie i als Relatives Risiko, Risikodifferenz und Odds Ratio errechnet (Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015):

- Risk differences $RD_i = f(T_i)/(s(T_i) + f(T_i)) - f(R_i)/(s(R_i) + f(R_i))$
- $Var(RD_i) = \frac{f(T_i) s(T_i)}{(s(T_i) + f(T_i))^3} + \frac{f(R_i) s(R_i)}{(s(R_i) + f(R_i))^3}$
- Risk ratio $RR_i = [f(T_i)/(s(T_i) + f(T_i))] / [f(R_i)/(s(R_i) + f(R_i))]$
- $Var(\log RR_i) = 1/f(T_i) - 1/(s(T_i) + f(T_i)) + 1/f(R_i) - 1/(s(R_i) + f(R_i))$
- Odds ratio $OR_i = [s(T_i)/f(T_i)] / [s(R_i)/f(R_i)]$
- $Var(\log OR_i) = 1/s(T_i) + 1/f(T_i) + 1/s(R_i) + 1/f(R_i)$

T = Test

R = Referenz

s = Success

f = Failure

Ein Dosiseffekt konnte ausgeschlossen werden (Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015). Daher wurden in den meta-analytischen Zusammenfassungen alle Dosisarme gemeinsam betrachtet. Die Berücksichtigung unterschiedlicher Dosierungsarme in einer Meta-Analyse wurde ebenfalls nach Borenstein durchgeführt (Borenstein et al. 2009).

Für die in diesem Dossier dargestellten Meta-Analysen wurde die Standard Software CMA 2.0 verwendet, für welche allerdings kein Programm Code verfügbar ist. Daher wurde ein SAS-macro HO entwickelt, welche die Meta-Analyse nach Hedges und Olkin korrekt abbildet (Schnitker 2014a). Die Ergebnisse der SAS Version entsprechen der CMA 2.0 Version (Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015). Der Programcode MACRO HO kann demnach für die Ergebnisse Meta-Analysen dieses Dossiers verwendet werden.

Die Meta-Analysen der binären Endpunkte wurden nach Whitehead durchgeführt (Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015). Es wurde die Standard Software CMA 2.0 verwendet, für welche allerdings kein Programm Code verfügbar ist. Es wurde ein SAS-macro XMETABV entwickelt, welches die Meta-Analyse nach Whitehead korrekt abbildet (Schnitker 2014b). Die Ergebnisse der SAS Version entsprechen der CMA 2.0 Version (Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015). Der Programcode MACRO XMETABV kann demnach für die Ergebnisse Meta-Analysen dieses Dossiers verwendet werden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Fehlende Messwerte der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 dargestellten Ergebnisse wurden mit dem Imputationsverfahren LOCF berücksichtigt. Gemäß Empfehlungen der EMA (EMA 2010) wurden Sensitivitätsanalysen mit einer weiteren Imputationsmethode durchgeführt. Sofern vorhanden wurde für die Sensitivitätsanalysen die Imputationsmethode OC/MMRM verwendet, um die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen.

Ergebnisse binärer Variablen wurden als ‚Relatives Risiko‘ dargestellt. Zur Analyse der Robustheit der Ergebnisse wurden Sensitivitätsanalysen mit den Effektmaßen ‚Odds Ratio‘ und ‚Risikodifferenz‘ dargestellt.

Alle in diesem Dossier dargestellten Sensitivitätsanalysen basieren auf dem *Statistical Report Meta-Analysis Vortioxetine vs. Citalopram* (Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte

Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Sofern nachprüfbar und vorhanden wurden alle gemäß Studienprotokoll a priori geplanten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte für jede Studie einzeln tabellarisch dargestellt. Sofern aus den Studienquellendaten extrahierbar wurden zusätzlich die Subgruppenanalysen zu den gemäß Dossier-Vorlage geforderten Effektmodifikatoren

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere und
- Zentrums- und Ländereffekte

dargestellt. Es wurden die Ergebnisse zu den jeweils in den Studien a priori definierten Schwellenwerten dargestellt. Sofern vorhanden wurde der Interaktionstest für jede Subgruppenanalyse für jede Studie angegeben.

Es wurde zusätzlich eine meta-analytische Zusammenfassung und Beurteilung der Subgruppenanalysen auf patientenindividuellen Daten vorgenommen, sofern diese vorlagen (Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015). Auf Basis der patientenindividuellen Daten wurden folgende Effektmodifikatoren meta-analytisch untersucht und dargestellt:

- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Alter (≤ 50 / > 50 Jahre)
- Krankheitsschwere (mittelgradig (MADRS 20-34)/schwer (MADRS ≥ 35))
- Ländereffekte (West-Europa/Ost-Europa/Skandinavien)

Die Subgruppen repräsentieren die geforderten Analysen zu Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung sowie Ländereffekte.

Auf die Berechnung der Interaktionsterme der Zentrumseffekte wird aufgrund der großen Anzahl an Zentren mit teilweise geringer Patientenzahl pro Zentrum verzichtet. Entsprechende Analysen können zu nicht validen Aussagen führen; bzw. zu falsch negativen oder falsch positiven Signifikanztests führen, die zu Fehlinterpretationen führen können.

Für die Subgruppe „Alter“ wurden die Patienten in 50 Jahre und jünger und älter als 50 Jahre eingeteilt. Diese Einteilung wurde gewählt, um auch in der Subgruppe der „älteren Patienten“ eine hinreichend große Fallzahl integrieren zu können, um etwaige Effekte detektieren zu können. Für die Subgruppe Krankheitsschwere wurde die im deutschen Versorgungskontext anerkannte und übliche Schweregraddefinition vorgenommen (DGPPN 2012, S. 184):

20-34: mittelgradiges depressives Syndrom

≥ 35 : schweres depressives Syndrom

Da eine Erstbehandlung einer leichten depressiven Episode nicht generell mit einem Antidepressivum empfohlen wird (DGPPN 2012, GBA 2013), wird die Subgruppe der Patienten mit einer leichten Episode einer Major Depression in diesem Dossier nicht berücksichtigt.

Die Meta-Analysen wurden auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten durchgeführt. Für kontinuierliche Variablen wurde die Mittelwertdifferenz, standardisiert als Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt. Binäre Variablen wurden als Relatives Risiko dargestellt. Mittels Test auf Interaktion wurde eine mögliche Effektmodifikation festgestellt. Ein Interaktionstest von

$p < 0,2$ gab einen Hinweis auf eine Interaktion und ein Interaktionstest von $p < 0,05$ galt als Beweis einer Interaktion. Bei einem Hinweis und Beweis auf Interaktion wurden Forest Plot und Funnel Plot dargestellt und mögliche Ursachen der Interaktion untersucht und diskutiert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da die Literaturrecherche keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram ergeben hat, musste auf einen indirekten Vergleich zurückgegriffen werden. Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt (Bucher et al. 1997). Da alle relevanten Vortioxetin- und Citalopram-Studien Placebo-kontrolliert sind, wurde Placebo als gemeinsamer Brückenkomparator gewählt.

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

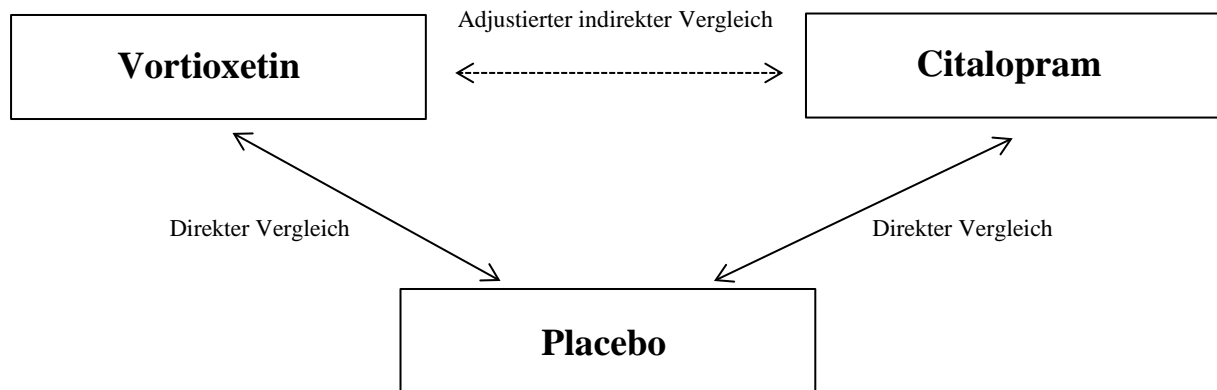


Abbildung 4-2: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram

Für den indirekten Vergleich werden die Effektstärken für jeden Endpunkt für den Vergleich Vortioxetin vs. Placebo und für den Vergleich Citalopram vs. Placebo meta-analytisch als standardisierter und adjustierter Effektschätzer zusammengefasst (Hedges'g bzw. Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz). Der Vergleich Vortioxetin vs. Citalopram wird anhand der beiden resultierenden adjustierten Effektschätzer in einem Gesamteffektschätzer Vortioxetin vs. Citalopram abgebildet.

Die Analysen zum indirekten Vergleich basieren auf dem *Statistical Report Meta-Analysis Vortioxetine vs. Citalopram* (Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015).

Für den indirekten Vergleich zweier Gruppen G1 und G2 von Referenz-adjustierten Studien werden Meta-Analysen innerhalb beider Gruppen durchgeführt, die zwei adjustierte mittlere Effekte E1 und E2 liefern. Es werden dann folgende Größen ermittelt:

- Q1, die gewichtete Summe der Abweichungsquadrate aller G1-Studien von E1
- Q2, die gewichtete Summe der Abweichungsquadrate aller G2-Studien von E2
- $Q_{\text{innerhalb}} = Q1 + Q2$
- Q_{zwischen} , die gewichtete Summe der Abweichungsquadrate der Gruppen-Mittelwerte vom Gesamt-Mittelwert
- Q, die gewichtete Summe aller Abweichungsquadrate der Effekte in beiden Gruppen vom Gesamt-Mittelwert.

Unter der Nullhypothese, dass die wahren Effektgrößen für beide Gruppen gleich sind, ist

$$Q_{\text{zwischen}} = Q - Q_{\text{innerhalb}}$$

χ^2 -verteilt mit 1 Freiheitsgrad. Dies liefert die Möglichkeit, die Nullhypothese auf einem präspezifizierten Niveau zu prüfen bzw. die Wahrscheinlichkeit (p-Wert) für die Gleichheit der wahren Effektgrößen in beiden Gruppen zu bestimmen.

Dieses Vorgehen stellt den indirekten Vergleich von G1 mit G2 auf der Basis von Vergleichen G1 versus Referenz und G2 versus Referenz dar. In der durchgeführten Meta-Analyse sind dies die Studiengruppen Vortioxetin vs. Placebo und Citalopram vs. Placebo (Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015).

Zur Einschätzung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde ein statistischer Test auf Vorliegen von Heterogenität (p-Wert) durchgeführt. Ein p-Wert von $p < 0,2$ wurde als Hinweis auf Heterogenität und ein p-Wert von $p < 0,05$ wurde als Beweis einer vorliegenden Heterogenität gewertet. Das Ausmaß der Heterogenität wurde mittels I^2 bestimmt (Higgins 2003). Das Ausmaß der Heterogenität wurde durch folgende Einteilung eingeschätzt (Higgins/Green 2011):

0 – 40%	wahrscheinlich unbedeutend
30 – 60%	mittelmäßig
50 – 90%	substanziell
75 – 100%	erheblich

Bei nicht bedeutsamer Heterogenität wurde der gemeinsame Effekt zusammen mit dem Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wurde kontextabhängig untersucht, welche Faktoren die bedeutsame Heterogenität verursachen konnten. Die Studien, welche die bedeutsame Heterogenität verursachten wurden ausgeschlossen, um einen homogenen Studienpool zu erlangen.

Für die in diesem Dossier dargestellten Meta-Analysen wurde die Standard Software CMA 2.0 verwendet, für welche allerdings kein Programm Code verfügbar ist. Daher wurde ein SAS-macro HO entwickelt, welche die Meta-Analyse nach Hedges und Olkin korrekt abbildet (Schnitker 2014a). Die Ergebnisse der SAS Version entsprechen der CMA 2.0 Version (Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015). Der Programcode MACRO HO kann demnach für die Ergebnisse Meta-Analysen dieses Dossiers verwendet werden.

Die Meta-Analysen der binären Endpunkte wurden nach Whitehead durchgeführt (Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015). Es wurde die Standard Software CMA 2.0 verwendet, für welche allerdings kein Programm Code verfügbar ist. Es wurde ein SAS-macro XMETABV entwickelt, welches die Meta-Analyse nach Whitehead korrekt abbildet (Schnitker 2014b). Die Ergebnisse der SAS Version entsprechen der CMA 2.0 Version (Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015). Der Programcode MACRO XMETABV kann demnach für die Ergebnisse Meta-Analysen dieses Dossiers verwendet werden.

Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vorlagen, entfällt die Konsistenzprüfung.

Fehlende Messwerte der in Abschnitt 4.3.2 dargestellten Ergebnisse wurden mit dem Imputationsverfahren LOCF berücksichtigt. Gemäß Empfehlungen der EMA (EMA 2010) wurden Sensitivitätsanalysen mit einer weiteren Imputationsmethode durchgeführt. Sofern vorhanden wurde für die Sensitivitätsanalysen die Imputationsmethode OC/MMRM verwendet, um die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen.

Ergebnisse binärer Variablen wurden als ‚Relatives Risiko‘ dargestellt. Zur Analyse der Robustheit der Ergebnisse wurden Sensitivitätsanalysen mit den Effektmaßen ‚Odds Ratio‘ und ‚Risikodifferenz‘ dargestellt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus

(abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
303	ja	nein ¹	abgeschlossen	Behandlung: 6 Wochen	Vortioxetin 5 mg/Tag Placebo
304	ja	nein ¹	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 1 Woche	Vortioxetin 2,5 mg/Tag Vortioxetin 5 mg/Tag Duloxetin 60 mg/Tag Placebo
305	ja	nein ¹	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen	Vortioxetin 1 mg/Tag Vortioxetin 5 mg/Tag Vortioxetin 10 mg/Tag Placebo
315	ja	nein	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 2 Wochen	Vortioxetin 15 mg/Tag Vortioxetin 20 mg/Tag Duloxetin 60 mg/Tag Placebo
316	ja	nein	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 2 Wochen	Vortioxetin 10 mg/Tag Vortioxetin 20 mg/Tag Placebo
11492A	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 6 Wochen Ausschleichphase: 2 Wochen	Vortioxetin 5 mg/Tag Vortioxetin 10 mg/Tag Venlafaxin 225 mg/Tag Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
11984A	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 1 Woche	Vortioxetin 2,5 mg/Tag Vortioxetin 5 mg/Tag Vortioxetin 10 mg/Tag Duloxetin 60 mg/Tag Placebo
12541A	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 1 Woche	Vortioxetin 5 mg/Tag Duloxetin 60 mg/Tag Placebo
13267A	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 2 Wochen	Vortioxetin 15 mg/Tag Vortioxetin 20 mg/Tag Duloxetin 60 mg/Tag Placebo
317	nein	nein	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen	Vortioxetin 10 mg/Tag Vortioxetin 15 mg/Tag Placebo
202	nein	nein	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 1 Woche	Vortioxetin 10-20 mg/Tag Duloxetin 60 mg/Tag Placebo
CCT-002	nein	nein	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 2 Wochen	Vortioxetin 5 mg/Tag Vortioxetin 10 mg/Tag Vortioxetin 20 mg/Tag Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CCT-003	nein	nein	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 2 Wochen	Vortioxetin 5 mg/Tag Vortioxetin 10 mg/Tag Placebo
14122A	nein	ja	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen	Vortioxetin 10 mg/Tag Vortioxetin 20 mg/Tag Placebo
15906A	nein	ja	laufend	Behandlung: 8 Wochen	Vortioxetin 10 mg/Tag Paroxetin 20 mg Placebo
14178A	nein	ja	abgeschlossen	Behandlung: 12 Wochen	Vortioxetin 10-20 mg/Tag Agomelatin 25-50 mg/Tag
13926A	nein	ja	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 1 Woche	Vortioxetin 10 mg/Tag Venlafaxin 150 mg/Tag
318	nein	nein ¹	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 1 Woche	Vortioxetin 10-20 mg/Tag Escitalopram 10-20 mg/Tag
15907A	nein	ja	laufend	Behandlung: 8 Wochen	Vortioxetin 10 mg/Tag Escitalopram 10-20 mg/Tag
11985A	ja	ja	abgeschlossen	Phase 1: Offene Behandlung 12 Wochen Phase 2: Doppelblinde Behandlung 24-64 Wochen	Vortioxetin 5-10 mg/Tag Vortioxetin 5-10 mg/Tag Placebo
11492C	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 52 Wochen	Vortioxetin 5-10 mg/Tag

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
11984B	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 52 Wochen	Vortioxetin 2,5-10 mg/Tag
301	ja	nein	abgeschlossen	Behandlung: 52 Wochen	Vortioxetin 2,5-10 mg/Tag
nein ¹ : in Zusammenarbeit mit H.Lundbeck A/S					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-7 hat den Stand vom 03.02.2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
14178A	Kein Behandlungsarm mit Placebo
13926A	Kein Behandlungsarm mit Placebo
318	Kein Behandlungsarm mit Placebo
15907A	Kein Behandlungsarm mit Placebo, Studie laufend
15906A	Studie laufend
11985A	Langzeitstudie
11492C	Langzeitstudie
11984B	Langzeitstudie
301	Langzeitstudie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

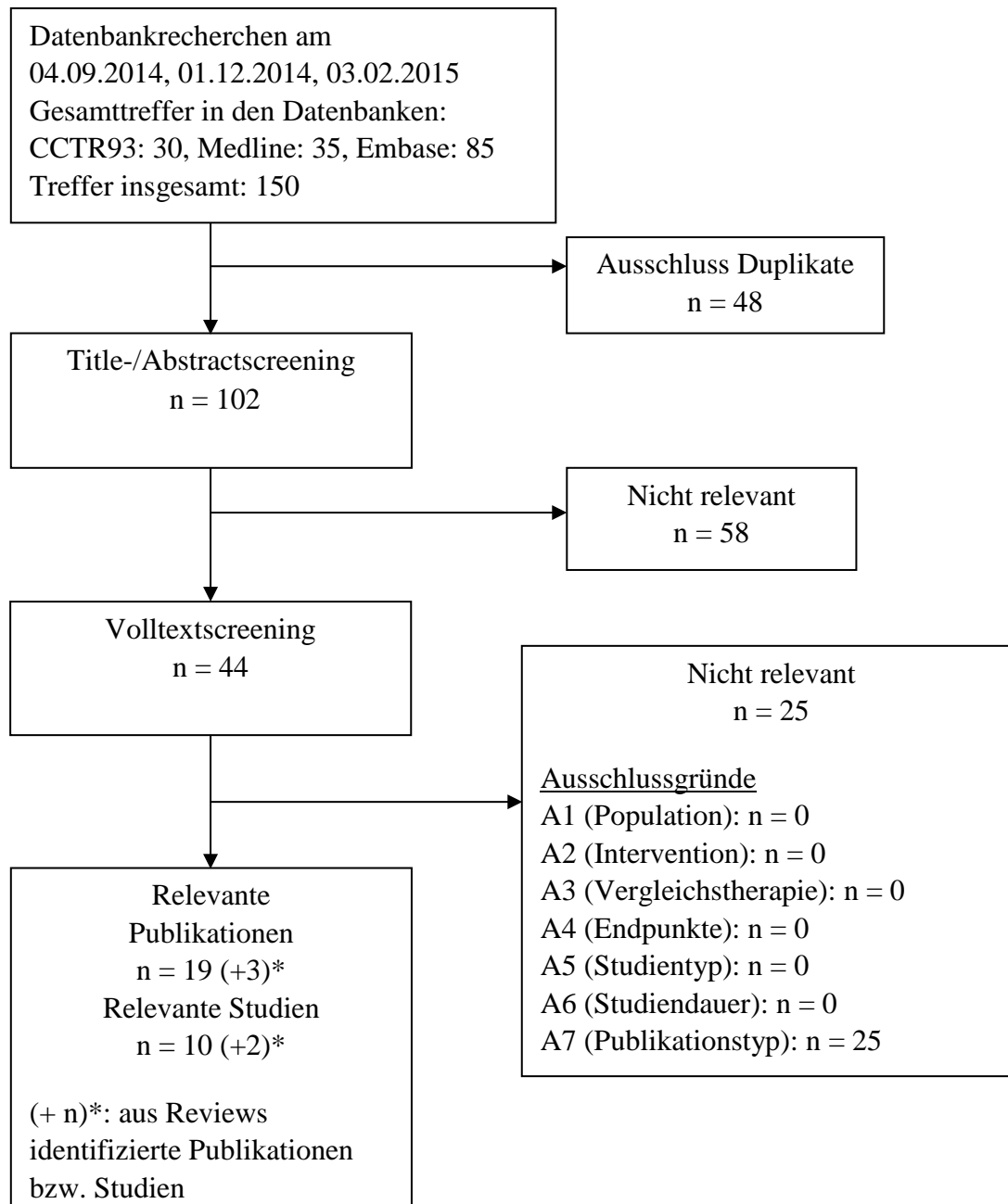


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vortioxetin)

Es wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Vortioxetin durchgeführt. Die erste Recherche fand am 04.09.2014 statt. Eine Aktualisierung der Recherche erfolgte am 01.12.2014 für den Zeitraum vom 04.09.2014 bis 01.12.2014 und am 03.02.2015 für den Zeitraum vom 01.12.2014 bis 03.02.2015. Im Flussdiagramm sind die Gesamttreffer für jede Datenbank einzeln dargestellt.

Das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien ist in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben.

Die systematische Suche ergab insgesamt 150 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate verblieben 102 Zitate für das Titel- bzw. Abstractscreening. Im Volltext wurden 44 Publikationen gesichtet. Es konnten 19 relevante Publikationen identifiziert werden. Diese konnten 10 relevanten Studien zugeordnet werden. Drei relevante Publikationen konnten zusätzlich aus Reviews identifiziert und zwei weiteren relevanten Studien zugeordnet werden. Insgesamt wurden somit 22 relevante Publikationen selektiert, die zwölf relevanten Studien zugeordnet werden konnten.

Die Zuordnung der relevanten Publikationen zu den entsprechenden Studien wird im Folgenden dargestellt.

Um eine bestmögliche Evidenzlage analysieren zu können, wurden bei der Selektion zu Vortioxetin auch Poster und Abstracts berücksichtigt.

Relevante Studie	Relevante Publikationen
303	Jain, R./Mahableshwarkar, A.R./Jacobsen, P.L./Chen, Y./Thase, M.E. (2012): A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. In: International journal of neuropsychopharmacology, 16. Jg., H. 2, S. 313-321.
304	Mahableshwarkar, A.R./Jacobsen, P.L./Chen, Y. (2013a): A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. In: Current medical research and opinion, 29. Jg., H. 3, S. 217-226.
305	Henigsberg, N./Mahableshwarkar, A.R./Jacobsen, P./Chen, Y./Thase, M.E. (2012): A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. In: Journal of clinical psychiatry, 73. Jg., H. 7, S. 953-959. Henigsberg, N./Mahableshwarkar, A./Jacobsen, P./Chen, Y./Thase, M. E. (2011): Efficacy and tolerability of multiple doses of LU AA21004 in an 8-week trial of adults with major depressive disorder [conference abstract]. European neuropsychopharmacology [abstracts from the 24th congress of the European college of neuropsychopharmacology, ECNP 2011 Paris France, 3-7 sept] 21. Jg., H. 3, S. 393.
315	Mahableshwarkar, A.R./Jacobsen, P.L./Chen, Y./Serenko, M./Trivedi, M.H. (2015): A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. In Psychopharmacology, DOI 10.1007/s00213-014-3839-0, published online 11 January 2015. Mahableshwarkar, A.R./Jacobsen, P.L./Serenko, M./Chen, Y./Trivedi, M.H. (2013b): A duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing efficacy and safety of 2 vortioxetine doses in the acute treatment of adult MDD patients [Poster]. American Psychiatric Association Annual Meeting May 18-22, 2013, San Francisco, CA

316	Jacobsen, P.L./Mahableshwarkar, A.R./Serenko, M./Chen, Y./Trivedi, M.H. (2013): A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder [Poster]. American Psychiatric Association Annual Meeting May 18-22, 2013, San Francisco, CA
317	Mahableshwarkar, A.R./Jacobsen, P.L./Serenko, M./Chen, Y./Trivedi, M.H. (2013c): A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of 2 doses of vortioxetine (Lu AA21004) in acute treatment of adults with major depressive disorder [Poster]. American Psychiatric Association Annual Meeting May 18-22, 2013, San Francisco, CA
11492	<p>Alvarez, E./Perez, V./Dragheim, M./Loft, H./Artigas, F. (2012): A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. In: International Journal of Neuropsychopharmacology, 15. Jg., H. 5, S. 589-600.</p> <p>Keefe, R.S.E./Mahableshwarkar, A.R./Olsen, C.K. (2013): Clinical evidence for improvement in cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder (MDD) after treatment with vortioxetine. In: European neuropsychopharmacology, 23. Jg., S. 402-403.</p> <p>Artigas, F./Dragheim, M./Loft, H./Perez, V./Alvarez, E. (2009): A randomised, double-blind, placebo-controlled, active-referenced study of Lu AA21004 in patients with major depression. In: European Neuropsychopharmacology, 19. Jg., S. 426-427.</p> <p>Lundbeck, H. (2006): Efficacy and safety of Lu AA21004 in acute treatment of Major Depressive Disorder [Lundbeck 11492A; NCT00839423]. In: Lundbeck Clinical Trial Registry [www.lundbecktrials.com].</p>
11984	<p>Baldwin, D.S./Loft, H./Dragheim, M. (2012): A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). In: European neuropsychopharmacology, 22. Jg., H. 7, S. 482-491.</p> <p>Baldwin, D./Loft, H./Dragheim, M. (2011): A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in MDD treatment [conference abstract]. In: European Neuropsychopharmacology [abstracts from the 24th congress of the European college of neuropsychopharmacology, ECNP 2011 Paris, France, 3-7 sept] 21. Jg., H. 3, S. 390.</p> <p>Lundbeck, H. (2008): Efficacy and safety of Lu AA21004 in acute treatment of Major Depressive Disorder [Lundbeck 11984A; NCT00635219]. In: Lundbeck Clinical Trial Registry [www.lundbecktrials.com].</p>
12541	<p>Katona, C./Hansen, T./Olsen, C.K. (2012a): A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. In: International clinical psychopharmacology, 27. Jg., H. 4, S. 215-223.</p> <p>Katona, C./Hansen, T./Olsen, C.K. (2012b): A randomised, double-blind, placebo-controlled, active-referenced study of the multimodal antidepressant Lu AA21004 in the treatment of elderly depressed patients. In: European neuropsychopharmacology, 22. Jg., S. 258-259.</p>

	Lundbeck, H. (2009): Randomised, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Duloxetine-referenced, Fixed Dose Study Comparing the Efficacy and Safety of Lu AA21004 in Acute Treatment of Major Depressive Disorder in Elderly Patients [Lundbeck 12541A; NCT00811252]. In: Lundbeck Clinical Trial Registry [www.lundbecktrials.com].
13267	Boulenger, J.P./Loft, H./Olsen, C.K. (2014): Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. In: International clinical psychopharmacology, 29. Jg., H. 3, S. 138-149.
14122	McIntyre, R.S./Lophaven, S./Olsen, C.K. (2014): A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. In: The international journal of neuropsychopharmacology, 17. Jg., S. 1557-1567. McIntyre, R. S./Lophaven, S./Olsen, C. K. (2013): Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of vortioxetine on cognitive dysfunction in adult patients with major depressive disorder (MDD). 52nd Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, ACNP December 8-12, 2013 Hollywood, FL United States. In: Neuropsychopharmacology, 38. Jg., H. 2, S. 380-381.
202	Keefe, R./Mahableshwarkar, A./Zajacka, J./Jacobson, W./Chen, Y. (2014): Efficacy of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder: cognitive test performance results: from a randomized, double-blind, duloxetine-referenced, placebo-controlled trial. 5rd Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, ACNP December 7-11, 2014 Phönix, AZ, United States. In: Neuropsychopharmacology, 39. Jg., S. 389-390.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
303	clinicaltrials.gov [NCT00672958]	ja	ja	abgeschlossen
304	clinicaltrials.gov [NCT00672620]	ja	ja	abgeschlossen
305	clinicaltrials.gov [NCT00735709]	ja	ja	abgeschlossen
315	clinicaltrials.gov [NCT01153009]	ja	ja	abgeschlossen
316	clinicaltrials.gov [NCT01163266]	ja	ja	abgeschlossen
317	clinicaltrials.gov [NCT01179516]	ja	ja	abgeschlossen
202	clinicaltrials.gov [NCT01564862]	ja	ja	abgeschlossen
CCT-002	clinicaltrials.gov [NCT01255787]	ja	nein	abgeschlossen
CCT-003	clinicaltrials.gov [NCT01355081]	ja	nein	abgeschlossen
11492A	clinicaltrials.gov [NCT00839423]	ja	ja	abgeschlossen
11984A	clinicaltrials.gov [NCT00635219]	ja	ja	abgeschlossen
12541A	clinicaltrials.gov [NCT00811252]	ja	ja	abgeschlossen
13267A	clinicaltrials.gov [NCT01140906]	ja	ja	abgeschlossen
14122A	clinicaltrials.gov [NCT01422213]	ja	ja	abgeschlossen
15906A	clinicaltrials.gov [NCT02279966]	ja	nein	laufend
CCT-004	clinicaltrials.gov [NCT02389816]	nein	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-9 hat den Stand vom 25.03.2015.

Die Suche in den Studienregistern ergab in den verschiedenen Datenbanken eine Gesamttrefferzahl von 100 für das zu bewertende Arzneimittel Vortioxetin. Davon konnten 47 Studienregistereinträge als relevant identifiziert werden und den 16 in Tabelle 4-9 gelisteten Studien zugeordnet werden. Duplikate wurden händisch eliminiert. Von den verbleibenden 53 ausgeschlossenen Studienregistereinträgen wurden 29 Duplikate händisch eliminiert. Die verbleibenden 24 Studien sind in Anhang 4-D1 unter Nennung der Ausschlussgründe aufgelistet.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vortioxetin)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert						
303	ja	nein ¹	ja ¹	ja [Takeda 2009]	clinicaltrials.gov [NCT00672958]	nein
304	ja	nein ¹	ja ¹	ja [Takeda 2010a]	clinicaltrials.gov [NCT00672620]	nein
305	ja	nein ¹	ja ¹	ja [Takeda 2010b]	clinicaltrials.gov [NCT00735709]	nein
315	ja	nein	ja	ja [Takeda 2012a]	clinicaltrials.gov [NCT01153009]	nein
316	ja	nein	ja	ja [Takeda 2012b]	clinicaltrials.gov [NCT01163266]	nein
317	nein	nein	ja	ja [Takeda 2012c]	clinicaltrials.gov [NCT01179516]	nein
202	nein	nein	ja	ja [Takeda 2014a]	clinicaltrials.gov [NCT01564862]	nein
CCT-002	nein	nein	ja	ja [Takeda 2013]	clinicaltrials.gov [NCT01255787]	nein
CCT-003	nein	nein	ja	ja [Takeda 2014b]	clinicaltrials.gov [NCT01355081]	nein
11492A	ja	ja	nein	ja [Lundbeck 2008]	clinicaltrials.gov [NCT00839423]	nein
11984A	ja	ja	nein	ja [Lundbeck 2010]	clinicaltrials.gov [NCT00635219]	nein
12541A	ja	ja	nein	ja [Lundbeck 2011]	clinicaltrials.gov [NCT00811252]	nein
13267A	ja	ja	nein	ja [Lundbeck 2012]	clinicaltrials.gov [NCT01140906]	nein
14122A	nein	ja	nein	ja [Lundbeck 2013]	clinicaltrials.gov [NCT01422213]	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
keine						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

nein¹: in Zusammenarbeit mit H.Lundbeck A/S

ja¹: in Zusammenarbeit mit H.Lundbeck A/S

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
303	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18 - 75 Jahre), MDD (gemäß DSM- IV-TR), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate, MADRS Gesamtwert ≥ 30	Vortioxetin 5 mg/Tag (n = 300); Placebo (n = 300)	Behandlung: 6 Wochen, telefonische Nachbeobachtungen in Wochen 7 und 8, Sicherheits- Nachbeobachtung in Woche 10	47 Studienzentren in USA 07. April - 12. November 2008	Primäre Endpunkt: HAMD ₂₄ - Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 6. Sekundäre Endpunkte: Ansprechrate in Woche 6 (ab Baseline ≥ 50 % Reduktion des HAMD ₂₄ Gesamtwertes oder ≥ 50 % Reduktion des MADRS Gesamtwertes), Remissionsrate in Woche 6 (MADRS Gesamtwert ≤ 10 oder HAMD ₁₇ Gesamtwert ≤ 7), Änderung von Baseline zu Woche 6 für MADRS Gesamtwert, MADRS-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Einzelsymptome, HAMD ₁₇ - Gesamtwert, HAMD ₂₄ - Einzelsymptome, CGI-I Wert in Woche 6, unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche
304	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18 - 75 Jahre), MDD (gemäß DSM- IV-TR), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate, MADRS Gesamtwert ≥ 22	Vortioxetin 2.5 mg/Tag (n = 153); Vortioxetin 5 mg/Tag (n = 153); Placebo (n = 153); Duloxetine 60 mg/Tag (n = 152)	Behandlung: 8 Wochen; 1-wöchige Ausschleichphase; Sicherheits- Nachbeobachtung in Woche 12, alternativ optionaler Übergang in eine offene Sicherheits- und Verträglichkeits- studie	47 Studienzentren in USA 10. April - 30. Dezember 2008	Primärer Endpunkt: HAMD ₂₄ Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 8. Sekundäre Endpunkte: Ansprechrate in Woche 8 (ab Baseline ≥ 50 % Reduktion des HAMD ₂₄ Gesamtwertes oder ≥ 50 % Reduktion des MADRS Gesamtwertes), Remissionsrate in Woche 8 (MADRS

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Gesamtwert ≤ 10 oder HAMD ₁₇ Gesamtwertes ≤ 7), Änderung von Baseline zu Woche 8 für MADRS Gesamtwert, MADRS- Einzelsymptome, HAMD ₁₇ - Gesamtwert, HAMD ₂₄ - Einzelsymptome, CGI-I Wert in Woche 8, unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche
305	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18 - 75 Jahre), MDD (gemäß DSM- IV-TR), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate, MADRS Gesamtwert ≥ 26	Vortioxetin 1 mg/Tag (n = 140); Vortioxetin 5 mg/Tag (n = 140), Vortioxetin 10 mg/Tag (n = 140); Placebo (n = 140)	Behandlung: 8 Wochen; Sicherheits- Nachbeobachtung in Woche 12, alternativ optionaler Übergang in eine offene Sicherheitsstudie mit	62 Studienzentren in Europa, Asien, Australien und Südafrika 14. August 2008 - 13. August 2009	Primärer Endpunkt: HAMD ₂₄ Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 8. Sekundäre Endpunkte: Ansprechrate in Woche 8 (ab Baseline ≥ 50 %

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Vortioxetin	Reduktion des HAMD ₂₄ Gesamtwertes oder ≥ 50 % Reduktion des MADRS Gesamtwertes), Remissionsrate in Woche 8 (MADRS Gesamtwert ≤ 10 oder HAMD ₁₇ Gesamtwertes ≤ 7). Änderung von Baseline zu Woche 8 für MADRS Gesamtwert, MADRS- Einzelsymptome, HAMD ₁₇ - Gesamtwert, HAMD ₂₄ - Einzelsymptome, CGI-I Wert in Woche 8, unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche	
315	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18 - 75 Jahre),	Vortioxetin 15 mg/Tag (n = 147);	Behandlung: 8 Wochen;	58 Studienzentren in USA	Primärer Endpunkt: MADRS Gesamtwert

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		rezidivierende MDD (gemäß DSM-IV- TR), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate, MADRS Gesamtwert ≥ 26, CGI-S ≥ 4	Vortioxetin 20 mg/Tag (n = 154); Placebo (n = 161); Duloxetin 60 mg/Tag (n = 152)	2-wöchige Ausschleichphase mit Nachbeobach- tungen in Wochen 9 und 10; Sicherheits- Nachbeobachtung in Woche 12, alternativ optionaler Übergang in eine offene Sicherheitsstudie mit Vortioxetin	22. Juni 2010 - 23. Februar 2012	Änderung von Baseline zu Woche 8 Sekundäre Endpunkte: Ansprechrate in Woche 8 (≥ 50 % Reduktion des MADRS Gesamtwertes ab Baseline), Remissionsrate in Woche 8 (MADRS Gesamtwert ≤ 10), MADRS- Einzelsymptome Änderung von Baseline zu Woche 8, CGI-I Wert in Woche 8, unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche
316	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18 - 75 Jahre), rezidivierende MDD (gemäß DSM-IV- TR),	Vortioxetin 10 mg/Tag (n = 155); Vortioxetin 20 mg/Tag (n = 150); Placebo (n = 157)	Behandlung: 8 Wochen; 2-wöchige Ausschleichphase mit Nachbeobach-	37 Studienzentren in USA 15. Juli 2010 - 03. Januar 2012	Primärer Endpunkt: MADRS Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 8. Sekundäre

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate, MADRS Gesamtwert ≥ 26, CGI-S ≥ 4		tungen in Wochen 9 und 10; Sicherheits- Nachbeobachtung in Woche 12, alternativ optionaler Übergang in eine offene Sicherheitsstudie mit Vortioxetin		Endpunkte: Ansprechrate in Woche 8 (≥ 50 % Reduktion des MADRS Gesamtwertes ab Baseline), Remissionsrate in Woche 8 (MADRS Gesamtwert ≤ 10), MADRS Einzelsymptome Änderung von Baseline zu Woche 8, CGI-I Wert in Woche 8, unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche
317	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18 - 75 Jahre), rezidivierende MDD (gemäß DSM-IV- TR), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate, MADRS Gesamtwert	Vortioxetin 10 mg/Tag (n = 157); Vortioxetin 15 mg/Tag (n = 152); Placebo (n = 160)	Behandlung: 8 Wochen; Sicherheits- Nachbeobachtung in Woche 12, alternativ optionaler Übergang in eine	65 Studienzentren in USA 11. August 2010 - 11. Mai 2012	Primärer Endpunkt: MADRS Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 8. Sekundäre Endpunkte: Ansprechrate in Woche 8 (≥ 50 %

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		≥ 26, CGI-S ≥ 4		offene Sicherheitsstudie mit Vortioxetin		Reduktion des MADRS Gesamtwertes ab Baseline), Remissionsrate in Woche 8 (MADRS Gesamtwert ≤ 10), MADRS- Einzelsymptome Änderung von Baseline zu Woche 8, CGI-I Wert in Woche 8, unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche
11492A	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18 - 65 Jahre), MDD (gemäß DSM- IV-TR), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate und < 12 Monate bei Screening, MADRS Gesamtwert ≥ 30	Vortioxetin 5 mg/Tag (n = 109); Vortioxetin 10 mg/Tag (n = 101); Placebo (n = 105); Venlafaxin 225 mg/Tag (n = 114)	Behandlung: 6 Wochen; 2-wöchige Ausschleichphase; Sicherheits- Nachbeobachtung in Woche 10, alternativ Übergang in optionale Extensionsstudie	49 Studienzentren in 11 Ländern: Österreich (3), Australien (3), Kanada (5), Tschechien (7), Finnland (8), Frankreich (7), Italien (2), Malaysia (2), Slowakei (5), Spanien (1),	Primärer Endpunkt: MADRS Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 6. Sekundäre Endpunkte: Änderung von Baseline zu Woche 6 für MADRS Einzelsymptome, HAMD ₂₄

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					Schweden (6) 16. August 2006 - 20. August 2007	Gesamtwert, HAMD ₂₄ Einzelsymptome, HAMD ₁₇ Gesamtwert, Ansprechrate in Woche 6 (ab Baseline \geq 50 % Reduktion MADRS Gesamtwert oder \geq 50 % Reduktion HAMD ₂₄ Gesamtwert oder \geq 50 % Reduktion HAMD ₁₇ Gesamtwert), Remissionsrate in Woche 6 (MADRS Gesamtwert \leq 10, HAMD ₁₇ Gesamtwert \leq 7), CGI-I Wert in Woche 6, unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche
11984A	RCT, doppelblind,	Erwachsene (\geq 18	Vortioxetin	Behandlung: 8	100 Studienzentren	Primärer Endpunkt:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	parallel	und ≤ 75 Jahre), MDD (gemäß DSM- IV-TR) Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate, MADRS Gesamtwert ≥ 26	2.5 mg/Tag (n = 155); Vortioxetin 5 mg/Tag (n = 159); Vortioxetin 10 mg/Tag (n = 153); Placebo (n = 152); Duloxetine 60 mg/Tag (n = 157)	Wochen; Ausschleichphase: 1 Woche, Sicherheits- Nachbeobachtung in Woche 12, alternativ Übergang in optionale Extensionsstudie	in 20 Ländern: Australien (5), Bulgarien (5), Kanada (7), Tschechien (6), Estland (3), Finnland (5), Frankreich (13), Hongkong (1), Indien (5), Republik Korea (5), Lettland (3), Litauen (6), Malaysia (4), Philippinen (3), Rumänien (7), Slowakei (3), Spanien (4), Taiwan (4), Türkei (5), Ukraine (6) 26. Februar 2008 - 02. April 2009	MADRS Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 8. Sekundäre Endpunkte: Änderung von Baseline zu Woche 8 für MADRS Einzelsymptome, HAMD ₂₄ Gesamtwert, HAMD ₂₄ Einzelsymptome, HAMD ₁₇ Gesamtwert, Ansprechrate in Woche 8 (ab Baseline ≥ 50 % Reduktion MADRS, HAMD ₂₄ , oder HAMD ₁₇ Gesamtwert), Remissionsrate in Woche 8 (MADRS Gesamtwert ≤ 10, HAMD ₁₇ Gesamtwert ≤ 7) CGI-I Wert in

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Woche 8, unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche
12541A	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 65 Jahre), rezidivierende MDD (gemäß DSM-IV-TR), MADRS Gesamtwert ≥ 26, mindestens 1 MDE vor dem 60.Lebensjahr, Dauer aktuelle MDE ≥ 4 Wochen	Vortioxetin 5 mg/Tag (n = 157); Placebo (n = 145); Duloxetin 60 mg/Tag (n = 151)	Behandlung: 8 Wochen; Ausschleichphase: 1 Woche, Sicherheits-Nachbeobachtung in Woche 12 (Schweden: zusätzliche Sicherheits-Nachbeobachtung in Woche 9);	81 Studienzentren in 7 Ländern: Kanada (4), Finnland (10), Frankreich (4), Deutschland (5), Schweden (5), Ukraine (9), USA (44) 05. Januar 2009 - 03. Februar 2010	Primärer Endpunkt: HAMD ₂₄ Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 8. Sekundäre Endpunkte: Änderung von Baseline zu Woche 8 für HAMD ₂₄ Einzelsymptome, HAMD ₁₇ Gesamtwert, MADRS Gesamtwert, MADRS Einzelsymptome, Ansprechrate in Woche 8 (≥ 50 % Reduktion MADRS, HAMD ₂₄ , oder HAMD ₁₇ Gesamtwert ab

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Baseline), Remissionsrate in Woche 8 (MADRS Gesamtwert ≤ 10 , HAMD ₁₇ Gesamtwert ≤ 7), CGI-I Wert in Woche 8, unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche
13267A	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 und ≤ 75 Jahre), rezidivierende MDD (gemäß DSM-IV- TR), Dauer aktuelle MDE > 3 Monate MADRS Gesamtwert ≥ 26 , CGI-S ≥ 4	Vortioxetin 15 mg/Tag (n = 152); Vortioxetin 20 mg/Tag (n = 151); Placebo (n = 158); Duloxetine 60 mg/Tag (n = 147)	Behandlung: 8 Wochen; Ausschleichphase: 2 Wochen; Sicherheits- Nachbeobachtung in Woche 12 alternativ Übergang in optionale Sicherheits- Extensionsstudie;	72 Studienzentren in 13 Ländern: Belgien (2), Estland (2), Finnland (7), Frankreich (10), Deutschland (7), Lettland (5), Lithauen (3), Norwegen (2), Russische Föderation (10), Slowakei (6), Südafrika (2), Schweden (4), Ukraine (12) 10. Mai 2010 - 22. September 2011	Primärer Endpunkt: MADRS Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 8. Sekundäre Endpunkte: MADRS Einzelsymptome Änderung von Baseline zu Woche 8, Ansprechrate in Woche 8 (≥ 50 % Reduktion MADRS ab Baseline), Remissionsrate in Woche 8 (MADRS

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Gesamtwert ≤ 10), CGI-I Wert in Woche 8, unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche
14122A	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 und ≤ 65 Jahre), rezidivierende MDD (gemäß DSM-IV-TR) Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate MADRS Gesamtwert ≥ 26	Vortioxetin 10 mg/Tag (n = 197); Vortioxetin 20 mg/Tag (n = 207); Placebo (n = 198)	Behandlung: 8 Wochen; Sicherheits-Nachbeobachtung in Woche 12	79 Studienzentren in 12 Ländern: Australien (3), Kanada (7), Finnland (9), Frankreich (4), Deutschland (9), Lettland (5), Mexiko (5), Serbien (4), Slowakei (6), Südafrika (3), Ukraine (13), USA (11) 27. Dezember 2011 - 20. Mai 2013	Primärer Endpunkt: Veränderung der Kognition mittels zusammengesetztem Z-Wert (DSST, RAVLT (Lernen) und RAVLT (Gedächtnis)) von Baseline zu Woche 8. Sekundäre Endpunkte: Änderung von Baseline zu Woche 8 für MADRS Gesamtwert, MADRS Einzelsymptome, Ansprechrate in Woche 8 (≥ 50 % Reduktion MADRS ab Baseline),

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Remissionsrate in Woche 8 (MADRS Gesamtwert ≤ 10), CGI-I Wert in Woche 8, unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche
CCT-002	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 20 und ≤ 64 Jahre), MDD (gemäß DSM-IV-TR), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate MADRS Gesamtwert ≥ 26 , CGI-S ≥ 4	Vortioxetin 5 mg/Tag (n = 144); Vortioxetin 10 mg/Tag (n = 150); Vortioxetin 20 mg/Tag (n = 154); Placebo (n = 152)	Behandlung: 8 Wochen; Ausschleichphase: 2 Wochen; Sicherheits-Nachbeobachtung in Woche 12	91 Studienzentren in 17 Ländern: Japan (31), Europa (44), Asien/Ozeanien (16, davon hat 1 Zentrum keine Patienten eingeschlossen) 18. November 2010 - 25. April 2012	Primärer Endpunkt: MADRS Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 8. Sekundäre Endpunkte: Ansprechrate in Woche 8 (≥ 50 % Reduktion MADRS Gesamtwert ab Baseline), Remissionsrate in Woche 8 (MADRS Gesamtwert ≤ 10), MADRS Einzelsymptome Änderung von Baseline zu Woche 8, CGI-I Wert in

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Woche 8, unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche
202	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18 - 65 Jahre), rezidivierende MDD (gemäß DSM-IV-TR), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate, MADRS Gesamtwert ≥ 26	Vortioxetin (n = 198); Placebo (n = 194); Duloxetin (n = 210)	Behandlung: 8 Wochen; Ausschleichphase: 1 Woche; Sicherheits-Nachbeobachtung in Woche 12	80 Studienzentren in 7 Ländern: USA (51), Bulgarien (10), Deutschland (7), Polen (4), Russische Föderation (3), Ukraine (3), Finnland (2) 9. April 2012 - 5. Februar 2014	Primärer Endpunkt: Veränderung der Kognition mittels DSST Gesamtwert von Baseline zu Woche 8. Sekundäre Endpunkte: Änderung von Baseline zu Woche 8, für MADRS Gesamtwert, MADRS Einzelsymptome, Ansprechrate in Woche 8 (≥ 50 % Reduktion MADRS Gesamtwert ab Baseline), Remissionsrate in Woche 8 (MADRS Gesamtwert ≤ 10), CGI-I Wert in

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Woche 8, unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche
CCT-003	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (20 - 75 Jahre), MDD (gemäß DSM- IV-TR), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate, MADRS Gesamtwert ≥ 26, CGI-S Wert ≥ 4	Vortioxetin 5 mg (n = 119); Vortioxetin 10 mg (n = 123); Placebo (n = 124)	Behandlung: 8 Wochen; Ausschleichphase: 2 Wochen; Sicherheits- Nachbeobachtung in Woche 12, alternativ Übergang in optionale Extensionsstudie	57 Studienzentren in Japan 13. Mai 2011 - 2. November 2012	Primärer Endpunkt: MADRS Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 8. Sekundäre Endpunkte: Ansprechrate in Woche 8 (≥ 50 % Reduktion MADRS Gesamtwert ab Baseline), Remissionsrate in Woche 8 (MADRS Gesamtwert ≤ 10), Änderung von Baseline zu Woche 8 für MADRS Einzelsymptome, HAMD ₁₇ Gesamtwert, HAMD ₂₁ Einzelsymptome, CGI-I Wert in

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Woche 8, unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Vortioxetin	Placebo	Aktive Referenz	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
303	Vortioxetin 5 mg/Tag (1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag)	Placebo (1 Kapsel/Tag)		
304	Vortioxetin 2,5 mg/Tag, Vortioxetin 5 mg/Tag (jeweils 1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag)	Placebo (1 Kapsel/Tag)	Duloxetin 60 mg/Tag (1 Kapsel formuliert in einer (zweiten) Kapsel/Tag)	Ausschleichphase (1 Woche, doppelblind): Vortioxetin- und Placebo-Gruppen: Placebo (1 Kapsel/Tag); Duloxetin-Gruppe: Duloxetin 30 mg/Tag (1 Kapsel formuliert in einer (zweiten) Kapsel/Tag)
305	Vortioxetin 1 mg/Tag, Vortioxetin 5 mg/Tag, Vortioxetin 10 mg/Tag, (jeweils 1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag)	Placebo (1 Kapsel/Tag)		
315	Vortioxetin 15 mg/Tag (Auftitration Woche 1 10 mg/Tag, ab Woche 2 15 mg/Tag); Vortioxetin 20 mg/Tag (Auftitration Woche 1 10 mg/Tag, ab Woche 2 20 mg/Tag). (jeweils 1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag)	Placebo (1 Kapsel/Tag)	Duloxetin 60 mg/Tag (Auftitration Woche 1 30 mg/Tag, ab Woche 2 60 mg/Tag). (1 Kapsel formuliert in einer (zweiten) Kapsel/Tag)	Ausschleichphase (2 Wochen, doppelblind): Vortioxetin- und Placebo-Gruppen: Placebo (1 Kapsel/Tag); Duloxetin-Gruppe: Duloxetin 30 mg/Tag (Woche 1), Placebo (Woche 2) (1 Kapsel formuliert in einer (zweiten) Kapsel/Tag)
316	Vortioxetin 10 mg/Tag; Vortioxetin 20 mg/Tag (Auftitration Woche 1 10 mg/Tag, ab Woche 2 20 mg/Tag). (jeweils 1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag)	Placebo (1 Kapsel/Tag)		Ausschleichphase (2 Wochen, doppelblind): Vortioxetin- und Placebo-Gruppen: Placebo (1 Kapsel/Tag)
317	Vortioxetin 10 mg/Tag; Vortioxetin 15 mg/Tag (Auftitration Woche 1 10 mg/Tag, ab Woche 2 15 mg/Tag).	Placebo (1 Kapsel/Tag)		

Studie	Vortioxetin	Placebo	Aktive Referenz	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
	(jeweils 1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag)			
11492A ¹	Vortioxetin 5 mg/Tag; Vortioxetin 10 mg/Tag (jeweils 1 Tablette formuliert in einer Kapsel; Einnahme von 2 Kapseln/Tag (1 Verum, 1 Placebo))	Placebo (1 Kapsel formuliert in einer (zweiten) Kapsel; Einnahme von 2 Kapseln Placebo/Tag)	Venlafaxin 225 mg/Tag (Auftitration Tag 1-4 75 mg/Tag, Tage 5-7 150 mg/Tag (jeweils 1 Kapsel Verum formuliert in einer (zweiten) Kapsel; Einnahme von 2 Kapseln/Tag (1 Verum, 1 Placebo), ab Tag 8 225 mg/Tag; (jeweils 1 Kapsel Verum formuliert in einer (zweiten) Kapsel; Einnahme von 2 Kapseln Verum/Tag))	Ausschleichphase (2 Wochen, doppelblind): <u>Vortioxetin 5 mg/Tag- und Placebo Gruppen:</u> Placebo (2 Kapseln/Tag); <u>Vortioxetin 10 mg/Tag- Gruppe:</u> Woche 1 Einnahme von Vortioxetin 5 mg/Tag (Einnahme von 2 Kapseln/Tag (1 Verum, 1 Placebo)), Woche 2 Einnahme von 2 Kapseln Placebo/Tag; <u>Venlafaxin-Gruppe:</u> Venlafaxin 150 mg/Tag in Woche 1: Einnahme von 2 Kapseln/Tag (1 Verum, 1 Placebo)), Venlafaxin 75 mg/Tag in Woche 2: Einnahme von 2 Kapseln/Tag (1 Verum, 1 Placebo)
11984A	Vortioxetin 2.5 mg/Tag; Vortioxetin 5 mg/Tag; Vortioxetin 10 mg/Tag (jeweils 1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag)	Placebo (1 Kapsel/Tag)	Duloxetin 60 mg/Tag (1 Kapsel formuliert in einer (zweiten) Kapsel/Tag)	Ausschleichphase (1 Woche, doppelblind): Vortioxetin- und Placebo Gruppen: Placebo (1 Kapsel/Tag); Duloxetin-Gruppe: Duloxetin 30 mg/Tag (jeweils 1 Kapsel formuliert in einer (zweiten) Kapsel/Tag)
12541A	Vortioxetin 5 mg/Tag (1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag)	Placebo (1 Kapsel/Tag)	Duloxetin 60 mg/Tag (1 Kapsel formuliert in einer (zweiten) Kapsel/Tag)	Ausschleichphase (1 Woche, doppelblind): Vortioxetin- und Placebo Gruppen: Placebo (1 Kapsel/Tag); Duloxetin-Gruppe: Duloxetin 30 mg/Tag (jeweils 1 Kapsel formuliert in einer (zweiten) Kapsel/Tag)
13267A	Vortioxetin 15 mg/Tag (Auftitration Woche 1 10 mg/Tag, ab Woche	Placebo (1 Kapsel/Tag)	Duloxetin 60 mg/Tag (Auftitration	Ausschleichphase (2 Wochen, doppelblind): Vortioxetin- und Placebo

Studie	Vortioxetin	Placebo	Aktive Referenz	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
	2 15 mg/Tag); Vortioxetin 20 mg/Tag (Auftitration Woche 1 10 mg/Tag, ab Woche 2 20 mg/Tag). (jeweils 1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag)		Woche 1 30 mg/Tag, ab Woche 2 60 mg/Tag). (1 Kapsel formuliert in einer (zweiten) Kapsel/Tag)	Gruppen: Placebo (1 Kapsel/Tag); Duloxetin-Gruppe: Duloxetin 30 mg/Tag (Woche 1), Placebo (Woche 2) (jeweils 1 Kapsel formuliert in einer (zweiten) Kapsel/Tag)
14122A	Vortioxetin 10 mg/Tag; Vortioxetin 20 mg/Tag (Auftitration Woche 1 10 mg/Tag, ab Woche 2 20 mg/Tag). (jeweils 1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag)	Placebo (1 Kapsel/Tag)		
CCT-002	Vortioxetin 5 mg/Tag; Vortioxetin 10 mg/Tag; Vortioxetin 20 mg/Tag (Auftitration Woche 1 10 mg/Tag, ab Woche 2 20 mg/Tag). (jeweils 1 Tablette/Tag)	Placebo (1 Tablette/Tag)		Ausschleichphase (2 Wochen, einfachblind): Vortioxetin- und Placebo Gruppen: Placebo (jeweils 1 Tablette/Tag)
202	Vortioxetin 10 oder 20 mg/Tag (flexible Dosierung; Woche 1 10 mg/Tag, ab Woche 2 10 oder 20 mg/Tag). (jeweils 1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag)	Placebo (1 Kapsel/Tag)	Duloxetin 60 mg/Tag (1 Kapsel formuliert in einer (zweiten) Kapsel/Tag)	Ausschleichphase (1 Woche, doppelblind): Vortioxetin- und Placebo- Gruppen: Placebo (1 Kapsel/Tag); Duloxetin-Gruppe: Duloxetin 30 mg/Tag (1 Kapsel formuliert in einer (zweiten) Kapsel/Tag)
CCT-003	Vortioxetin 5 mg/Tag, Vortioxetin 10 mg/Tag (jeweils 1 Tablette/Tag)	Placebo (1 Tablette/Tag)		Ausschleichphase (2 Wochen, einfachblind): Vortioxetin- und Placebo- Gruppen: Placebo (1 Tablette/Tag)
¹ Die Patienten erhielten 2 Kapseln/Tag, um die Verblindung zu gewährleisten; die genaue Angabe der Anzahl Kapseln Placebo und Verum pro Tag wurde abgeleitet und ist im Studienbericht nicht im Detail angegeben				

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter Jahre (MW ± SD)	Geschlecht w/m (%)	Kaukasier/ Andere (%)	Europäer/ US- Amerikaner / Andere (%)	Dauer der aktuellen MDE Wochen (MW ± SD)	Schweregrad der Erkrankung (MW ± SD)		
							MADRS Baseline	HAMD ₂₄ Baseline	CGI-S Baseline
303									
Vortioxetin 5 mg/Tag	300 (APRS)	42,5 ± 13,04	62,0/38,0	69,7/30,3	0/100/0	41,0 ± 82,88 (APTS n=299)	34,1 ± 3,39	32,7 ± 5,42	4,8 ± 0,68
Placebo	300 (APRS)	42,4 ± 12,70	54,7/45,3	72,0/28,0	0/100/0	40,4 ± 65,96 (APTS n=298)	34,0 ± 3,41	32,2 ± 5,50	4,8 ± 0,66
304									
Vortioxetin 2,5 mg/Tag	153 (APRS)	42,6 ± 12,85	64,1/35,9	73,2/26,8	0/100/0	60,3 ± 111,96 (APTS n=149)	29,8 ± 4,61	29,8 ± 5,42	4,6 ± 0,62
Vortioxetin 5 mg/Tag	153 (APRS)	43,1 ± 13,89	69,3/30,7	70,6/29,4	0/100/0	57,7 ± 137,72 (APTS n=153)	30,1 ± 4,51	29,8 ± 5,58	4,6 ± 0,65
Duloxetin	152 (APRS)	42,7 ± 14,38	59,9/40,1	73,0/27,0	0/100/0	39,0 ± 67,66 (APTS n=149)	29,4 ± 4,31	28,7 ± 5,08	4,5 ± 0,67
Placebo	153 (APRS)	42,6 ± 13,76	60,8/39,2	79,1/20,9	0/100/0	38,8 ± 37,95 (APTS n=151)	30,0 ± 4,39	29,5 ± 6,05	4,5 ± 0,62
305									
Vortioxetin 1 mg/Tag	140 (APRS)	45,4 ± 11,89	66,4/33,6	92,1/7,9	87,9/0/12,1	31,3 ± 64,47 (APTS n=140)	30,4 ± 3,01	32,5 ± 5,13	4,7 ± 0,73
Vortioxetin 5 mg/Tag	140 (APRS)	47,3 ± 11,95	62,1/37,9	85,7/14,3	85,0/0/15,0	37,3 ± 91,29 (APTS n=140)	30,6 ± 2,83	32,1 ± 5,04	4,8 ± 0,73
Vortioxetin	140 (APRS)	46,4 ± 12,27	60,7/39,3	81,4/18,6	80,7/0/19,3	31,5 ± 84,19	31,6 ± 3,38	33,1 ± 4,77	4,9 ± 0,76

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter Jahre (MW ± SD)	Geschlecht w/m (%)	Kaukasier/ Andere (%)	Europäer/ US- Amerikaner / Andere (%)	Dauer der aktuellen MDE Wochen (MW ± SD)	Schweregrad der Erkrankung (MW ± SD)		
							MADRS Baseline	HAMD ₂₄ Baseline	CGI-S Baseline
10 mg/Tag						(APTS n=139)			
Placebo	140 (APRS)	46,4 ± 12,26	61,4/38,6	85,7/14,3	86,4/0/13,6	21,7 ± 9,04 (APTS n=140)	30,6 ± 2,89	32,7 ± 4,40	4,8 ± 0,80
315				<i>Kaukasier oder Weiße, incl. Hispanier/ Andere</i>					
Vortioxetin 15 mg/Tag	147 (APRS)	43,1 ± 12,28	70,7/29,3	77,6/22,4	0/100/0	38,4 ± 24,54	31,9 ± 4,08	nicht erhoben	4,5 ± 0,55
Vortioxetin 20 mg/Tag	154 (APRS)	42,8 ± 12,40	74,0/26,0	74,7/25,3	0/100/0	37,7 ± 28,69	32,0 ± 4,36	nicht erhoben	4,5 ± 0,60
Duloxetin 60 mg/Tag	152 (APRS)	43,4 ± 12,24	78,3/21,7	78,3/21,7	0/100/0	44,0 ± 39,20	32,9 ± 4,39	nicht erhoben	4,5 ± 0,60
Placebo	161 (APRS)	42,4 ± 12,55	72,0/28,0	75,8/24,2	0/100/0	41,2 ± 32,00	31,6 ± 4,18	nicht erhoben	4,6 ± 0,58
316				<i>Kaukasier oder Weiße, incl. Hispanier/ Andere</i>					
Vortioxetin 10 mg/Tag	155 (APRS)	43,1 ± 12,04	76,1/23,9	68,4/31,6	0/100/0	41,9 ± 91,51	32,3 ± 4,5	nicht erhoben	4,5 ± 0,6
Vortioxetin	150 (APRS)	43,1 ± 13,09	71,3/28,7	64,7/35,3	0/100/0	35,9 ± 24,27	32,4 ± 4,3	nicht	4,5 ± 0,5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter Jahre (MW ± SD)	Geschlecht w/m (%)	Kaukasier/ Andere (%)	Europäer/ US- Amerikaner / Andere (%)	Dauer der aktuellen MDE Wochen (MW ± SD)	Schweregrad der Erkrankung (MW ± SD)		
							MADRS Baseline	HAMD ₂₄ Baseline	CGI-S Baseline
20 mg/Tag Placebo	157 (APRS)	42,3 ± 11,61	70,1/29,9	76,4/23,6	0/100/0	37,0 ± 30,53	32,0 ± 4,0	erhoben nicht erhoben	4,5 ± 0,6
317				<i>Kaukasier oder Weiße, incl. Hispanier/ Andere</i>					
Vortioxetin 10 mg/Tag	157 (APRS)	45,2 ± 11,94	72,0/28,0	73,2/26,8	0/100/0	39,9 ± 32,69	34,1 ± 4,07	nicht erhoben	4,7 ± 0,56
Vortioxetin 15 mg/Tag	152 (APRS)	43,8 ± 13,51	71,1/28,9	71,7/28,3	0/100/0	46,2 ± 43,35	33,7 ± 4,51	nicht erhoben	4,6 ± 0,59
Placebo	160 (APRS)	46,2 ± 11,79	67,5/32,5	77,5/22,5	0/100/0	43,2 ± 42,48	33,4 ± 4,53	nicht erhoben	4,7 ± 0,61
11492A						<i>Tage (MW ± SD)</i>			
Vortioxetin 5 mg/Tag	108 (APTS)	43,8 ± 11,6	64,8/35,2	93,5/6,5	78,9/0/21,1 (APRS)	161 ± 60	34,1 ± 2,6 (FAS n=108)	29,9 ± 5,4 (FAS n=108)	5,2 ± 0,7 (FAS n=108)
Vortioxetin 10 mg/Tag	100 (APTS)	42,3 ± 11,5	66,0/34,0	89,0/11,0	80,2/0/19,8 (APRS)	163 ± 68	34,0 ± 2,8 (FAS n=100)	29,3 ± 5,6 (FAS n=100)	5,1 ± 0,7 (FAS n=100)
Venlafaxin 225 mg	113 (APTS)	45 ± 10,3	54,9/45,1	92,0/8,0	80,7/0/19,3 (APRS)	163 ± 68	34,2 ± 3,1 (FAS)	29,4 ± 5,0 (FAS)	5,2 ± 0,7 (FAS)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter Jahre (MW ± SD)	Geschlecht w/m (%)	Kaukasier/ Andere (%)	Europäer/ US- Amerikaner / Andere (%)	Dauer der aktuellen MDE Wochen (MW ± SD)	Schweregrad der Erkrankung (MW ± SD)		
							MADRS Baseline	HAMD ₂₄ Baseline	CGI-S Baseline
Placebo	105 (APTS)	42 ± 10,9	65,7/34,3	93,3/6,7	80,0/0/20,0 (APRS)	176 ± 82	n=112 33,9 ± 2,7 (FAS n=105)	n=112 29,7 ± 5,0 (FAS n=105)	n=112 5,1 ± 0,7 (FAS n=105)
11984A				<i>Kaukasier, incl. Hispanier/ Andere</i>		<i>Tage (MW ± SD)</i>			
Vortioxetin 2,5 mg/Tag	155 (APTS)	46 ± 12,5	71,0/29,0	77,4/22,6	63,2/0/36,8 (APRS)	225,2 ± 308,1	31,6 ± 4,0 (FAS n=155)	29,6 ± 5,8 (FAS n=155)	4,8 ± 0,7 (FAS n=155)
Vortioxetin 5 mg/Tag	157 (APTS)	44,7 ± 13,1	66,2/33,8	77,7/22,3	63,5/0/36,5 (APRS)	262,2 ± 585,1	32,7 ± 4,8 (FAS n=155)	31,3 ± 5,8 (FAS n=155)	4,8 ± 0,7 (FAS n=155)
Vortioxetin 10 mg/Tag	151 (APTS)	45,2 ± 13,1	66,2/33,8	76,8/23,2	64,1/0/35,9 (APRS)	236,2 ± 453,6	31,8 ± 3,9 (FAS n=151)	30,4 ± 5,4 (FAS n=151)	4,7 ± 0,7 (FAS n=151)
Duloxetin 60 mg/Tag	155 (APTS)	45,3 ± 12	67,7/32,3	78,1/21,9	61,1/0/38,9 (APRS)	249,9 ± 324,7	31,4 ± 4,2 (FAS n=149)	29,9 ± 5,8 (FAS n=149)	4,7 ± 0,7 (FAS n=149)
Placebo	148 (APTS)	43,4 ± 12,5	69,6/30,4	77,7/22,3	60,5/0/39,5 (APRS)	296,3 ± 634,4	31,7 ± 4,3 (FAS n=145)	29,8 ± 5,1 (FAS n=145)	4,8 ± 0,7 (FAS n=145)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter Jahre (MW ± SD)	Geschlecht w/m (%)	Kaukasier/ Andere (%)	Europäer/ US- Amerikaner / Andere (%)	Dauer der aktuellen MDE Wochen (MW ± SD)	Schweregrad der Erkrankung (MW ± SD)		
							MADRS Baseline	HAMD ₂₄ Baseline	CGI-S Baseline
12541A				<i>Kaukasier, incl. Hispanier/ Andere</i>					
Vortioxetin 5 mg/Tag	156 (APTS)	70,5 ± 4,8	68,6/31,4	92,9/7,1	59,9/37,6/ 2,5 (APRS)	33 ± 52	30,7 ± 3,6 (FAS n=155)	29,2 ± 5,0 (FAS n=155)	4,8 ± 0,7 (FAS n=155)
Duloxetin 60 mg/Tag	151 (APTS)	70,9 ± 5,5	66,2/33,8	95,4/4,6	58,9/39,7/ 1,3 (APRS)	34,3 ± 46,2	30,4 ± 3,1 (FAS n=148)	28,5 ± 4,9 (FAS n=148)	4,7 ± 0,8 (FAS n=148)
Placebo	145 (APTS)	70,3 ± 4,4	62,1/37,9	95,9/4,1	60,0/37,2/ 2,8 (APRS)	33,3 ± 37,6	30,3 ± 3,2 (FAS n=145)	29,4 ± 5,1 (FAS n=145)	4,7 ± 0,7 (FAS n=145)
13267A				<i>Weiss/ Andere</i>		<i>Tage (MW ± SD)</i>			
Vortioxetin 15 mg/Tag	151 (APTS)	47,02 ± 14,61	64,2/35,8	99,3/0,7	98,0/0/2,0 (APRS)	208,8 ± 219,8 (FAS n=149)	31,8 ± 3,4 (FAS n=149)	nicht erhoben	4,9 ± 0,6 (FAS n=149)
Vortioxetin 20 mg/Tag	151 (APTS)	46,15 ± 13,43	60,3/39,7	96,7/3,3	97,4/0/2,6 (APRS)	201,0 ± 139,8 (FAS n=151)	31,2 ± 3,4 (FAS n=151)	nicht erhoben	4,8 ± 0,7 (FAS n=151)
Duloxetin 60 mg/Tag	147 (APTS)	45,57 ± 13,55	69,4/30,6	98,0/2,0	98,0/0/2,0 (APRS)	200,9 ± 126,4 (FAS n=146)	31,2 ± 3,5 (FAS n=146)	nicht erhoben	4,8 ± 0,7 (FAS n=146)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter Jahre (MW ± SD)	Geschlecht w/m (%)	Kaukasier/ Andere (%)	Europäer/ US- Amerikaner / Andere (%)	Dauer der aktuellen MDE Wochen (MW ± SD)	Schweregrad der Erkrankung (MW ± SD)		
							MADRS Baseline	HAMD ₂₄ Baseline	CGI-S Baseline
Placebo	158 (APTS)	48,13 ± 13,11	69,6/30,4	98,7/1,3	98,1/0/1,9 (APRS)	207,6 ± 135,8 (FAS n=158)	31,5 ± 3,6 (FAS n=158)	nicht erhoben	4,9 ± 0,7 (FAS n=158)
14122A				<i>Weiss/ Andere</i>					
Vortioxetin 10 mg/Tag	195 (APTS)	45,44 ± 12,17	68,7/31,3	93,8/6,2	64,5/18,3/ 17,3 (APRS)	26,74 ± 23,30	31,62 ± 3,77 (FAS n=193)	nicht erhoben	4,60 ± 0,62 (FAS n=193)
Vortioxetin 20 mg/Tag	207 (APTS)	46,09 ± 11,80	64,3/35,7	93,7/6,3	62,8/18,8/ 18,4 (APRS)	26,83 ± 21,32	31,74 ± 3,53 (FAS n=204)	nicht erhoben	4,62 ± 0,58 (FAS n=204)
Placebo	196 (APTS)	45,55 ± 12,13	65,8/34,2	95,9/4,1	67,2/17,2/ 15,7 (APRS)	28,20 ± 27,24	31,34 ± 3,75 (FAS n=194)	nicht erhoben	4,55 ± 0,63 (FAS n=194)
CCT-002				<i>Kaukasier (oder Weiss, enthaltend Hispanier)/ Asiaten</i>					
Vortioxetin 5 mg/Tag	144 (APRS)	44,2 ± 11,89	68,1/31,9	70,1/29,9	70,1/0/29,9	na	31,6 ± 3,67 (n=144)	nicht erhoben	4,7 ± 0,65 (n=144)
Vortioxetin 10 mg/Tag	150 (APRS)	45,7 ± 10,90	62,0/38,0	69,3/30,7	70,0/0/30,0	na	31,8 ± 4,02 (n=147)	nicht erhoben	4,7 ± 0,66 (n=147)
Vortioxetin	154 (APRS)	44,0 ± 11,79	60,4/39,6	68,2/31,8	68,8/0/31,2	na	31,7 ± 3,73	nicht	4,7 ± 0,65

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter Jahre (MW ± SD)	Geschlecht w/m (%)	Kaukasier/ Andere (%)	Europäer/ US- Amerikaner / Andere (%)	Dauer der aktuellen MDE Wochen (MW ± SD)	Schweregrad der Erkrankung (MW ± SD)		
							MADRS Baseline	HAMD ₂₄ Baseline	CGI-S Baseline
20 mg/Tag							(n=149)	erhoben	(n=149)
Placebo	152 (APRS)	43,6 ± 11,57	59,9/40,1	68,4/31,6	68,4/0/31,6	na	31,6 ± 3,56 (n=152)	nicht erhoben	4,7 ± 0,66 (n=152)
202									
Vortioxetin flexibel (10 oder 20 mg/Tag)	198 (APRS)	44,2 ± 12,21	68,2/31,8	85,4/14,6	50,5/49,5/0	31,9 ± 31,30	31,4 ± 3,90	nicht erhoben	4,6 ± 0,62
Duloxetin 60 mg/Tag	210 (APRS)	45,7 ± 11,46	65,7/34,3	83,8/16,2	47,1/52,9/0	37,1 ± 42,56	31,7 ± 3,76	nicht erhoben	4,6 ± 0,59
Placebo	194 (APRS)	45,0 ± 12,07	61,3/38,7	88,1/11,9	50,0/50,0/0	33,4 ± 33,48	31,9 ± 3,79	nicht erhoben	4,6 ± 0,58
CCT-003				<i>Kaukasier / Japaner</i>					
Vortioxetin 5 mg/Tag	119 (APRS)	38,8 ± 10,85	42,0/58,0	0/100	0/0/100	na	32,2 ± 4,81	nicht erhoben	4,5 ± 0,65
Vortioxetin 10 mg/Tag	123 (APRS)	38,8 ± 10,99	43,9/56,1	0/100	0/0/100	na	32,5 ± 4,93	nicht erhoben	4,5 ± 0,64
Placebo	124 (APRS)	37,6 ± 10,67	54,0/46,0	0/100	0/0/100	na	32,5 ± 4,50	nicht erhoben	4,6 ± 0,69

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studie 303

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Vortioxetin nach 6 Wochen Behandlung bei Patienten mit einer MDD im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 75 Jahre) mit der primären Diagnose einer MDE gemäß den Kriterien des DSM-IV-TR eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein MADRS-Gesamtwert von ≥ 30 und eine Dauer der aktuellen MDE von ≥ 3 Monaten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 auf die beiden Behandlungsarme Vortioxetin 5 mg/Tag oder Placebo randomisiert. Die doppelblinde Behandlungsdauer betrug 6 Wochen. Primärer Endpunkt war die Änderung des HAMD₂₄-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 6. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-11 aufgeführt.

Studie 304

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Vortioxetin nach 8 Wochen Behandlung bei Patienten mit einer MDD im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 75 Jahre) mit der primären Diagnose einer MDE gemäß den Kriterien des DSM-IV-TR eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein MADRS-Gesamtwert von ≥ 22 und eine Dauer der aktuellen MDE von ≥ 3 Monaten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:1 auf die vier Behandlungsarme randomisiert. Die Patienten erhielten entweder Vortioxetin in einer festen Dosierung (2,5 mg/Tag oder 5 mg/Tag), Placebo oder Duloxetin (60 mg/Tag). Da die Behandlung mit Vortioxetin 2,5 mg/Tag nicht der aktuellen Zulassung von Vortioxetin in Deutschland entspricht, wird dieser Behandlungsarm im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt. Die doppelblinde Behandlungsdauer betrug 8 Wochen mit einer sich anschließenden 1-wöchigen Ausschleichphase. Während dieser doppelblinden Ausschleichphase erhielten die Patienten der Vortioxetin-Arme und des Placebo-Arms Placebo. Bei den Patienten des Duloxetin-Arms wurde die Therapie in Übereinstimmung mit der entsprechenden Fachinformation ausschleichend abgesetzt (eine Woche Duloxetin 30 mg/Tag). Primärer Endpunkt war die Änderung des HAMD₂₄-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 8. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-11 aufgeführt.

Studie 305

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Vortioxetin nach 8 Wochen Behandlung bei Patienten mit einer MDD im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 75 Jahre) mit der primären Diagnose einer MDE gemäß den Kriterien des DSM-IV-TR eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein MADRS-Gesamtwert von ≥ 26 und eine Dauer der aktuellen MDE von ≥ 3 Monaten. Vortioxetin wurde in der 4-armigen Studie in den festen Dosierungen von 1 mg/Tag, 5 mg/Tag und 10 mg/Tag versus Placebo untersucht. Da die Behandlung mit Vortioxetin 1 mg/Tag nicht der aktuellen Zulassung von Vortioxetin in Deutschland entspricht, wird dieser Behandlungsarm im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt. Das Verhältnis der Randomisierung betrug 1:1:1:1. Die doppelblinde Behandlungsdauer betrug 8 Wochen. Primärer Endpunkt war die Änderung des HAMD₂₄-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 8. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-11 aufgeführt.

Studie 315

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Vortioxetin nach 8 Wochen Behandlung bei Patienten mit einer MDD im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 75 Jahre) mit der primären Diagnose einer MDE im Rahmen einer rezidivierenden MDD gemäß den Kriterien des DSM-IV-TR eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein MADRS-Gesamtwert von ≥ 26 , ein CGI-S Wert von ≥ 4 und die Dauer der aktuellen MDE von ≥ 3 Monaten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:1 auf die vier Behandlungsarme Vortioxetin 15 mg/Tag (Auf titration: Woche 1 10 mg/Tag ab Woche 2 15 mg/Tag), Vortioxetin 20 mg/Tag (Auf titration: Woche 1 10 mg/Tag ab Woche 2 20 mg/Tag), Placebo oder Duloxetin 60 mg/Tag (Auf titration: Woche 1 30 mg/Tag ab Woche 2 60 mg/Tag) randomisiert. Die doppelblinde Behandlungsdauer betrug 8 Wochen mit einer sich anschließenden 2-wöchigen Ausschleichphase. Während dieser doppelblinden Ausschleichphase erhielten die Patienten der Vortioxetin-Arme und des Placebo-Arms Placebo. Bei den Patienten des Duloxetin-Arms wurde die Therapie in Übereinstimmung mit der entsprechenden Fachinformation ausschleichend abgesetzt (erste Woche Duloxetin 30 mg/Tag, zweite Woche Placebo). Primärer Endpunkt war die Änderung des MADRS-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 8. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-11 aufgeführt.

Studie 316

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Vortioxetin nach 8 Wochen Behandlung bei Patienten mit einer MDD im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 75 Jahre) mit der primären Diagnose einer MDE im Rahmen einer rezidivierenden MDD gemäß den Kriterien des DSM-IV-TR eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein MADRS-Gesamtwert von ≥ 26 , ein CGI-S Wert von ≥ 4 und die Dauer der aktuellen MDE von ≥ 3 Monaten. Vortioxetin wurde in der 3-armigen Studie in den festen Dosierungen von 10 mg/Tag und 20 mg/Tag versus Placebo untersucht. Das Verhältnis der Randomisierung betrug 1:1:1. Die Dosis der Patienten des Vortioxetin 20mg-Arms wurde auftitriert (Woche 1 10 mg/Tag, ab Woche 2 20 mg/Tag). Die doppelblinde Behandlungsdauer betrug 8 Wochen. Primärer Endpunkt war die Änderung des MADRS-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 8. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-11 aufgeführt.

Studie 317

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Vortioxetin nach 8 Wochen Behandlung bei Patienten mit einer MDD im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 75 Jahre) mit der primären Diagnose einer MDE im Rahmen einer rezidivierenden MDD gemäß den Kriterien des DSM-IV-TR eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein MADRS-Gesamtwert von ≥ 26 , ein CGI-S Wert von ≥ 4 und die Dauer der aktuellen MDE von ≥ 3 Monaten. Vortioxetin wurde in der 3-armigen Studie in den festen Dosierungen von 10 mg/Tag und 15 mg/Tag versus Placebo untersucht. Das Verhältnis der Randomisierung betrug 1:1:1. Die Dosis der Patienten des Vortioxetin 15mg-Arms wurde auftitriert (Woche 1 10 mg/Tag, ab Woche 2 15 mg/Tag). Die doppelblinde Behandlungsdauer betrug 8 Wochen. Primärer Endpunkt war die Änderung des MADRS-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 8. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-11 aufgeführt.

Studie 11492A

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Vortioxetin nach 6 Wochen Behandlung bei Patienten mit einer MDD im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 65 Jahre) mit der primären Diagnose einer MDE gemäß den

Kriterien des DSM-IV-TR eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein MADRS-Gesamtwert von ≥ 30 und eine Dauer der aktuellen MDE von ≥ 3 und < 12 Monaten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:1 auf die vier Behandlungsarme Vortioxetin 5 mg/Tag, Vortioxetin 10 mg/Tag, Placebo oder Venlafaxin 225 mg/Tag randomisiert. Die doppelblinde Behandlungsdauer betrug 6 Wochen mit einer sich anschließenden 2-wöchigen, doppelblinden Ausschleichphase. Die Patienten erhielten entweder Vortioxetin in einer festen Dosierung (5 mg/Tag oder 10 mg/Tag), Placebo oder Venlafaxin (225 mg/Tag, schrittweise Auftitration während der ersten Woche – Tag 1-4 75 mg/Tag, Tag 5-7 150 mg /Tag, ab Tag 8 225 mg/Tag). Während der 2-wöchigen, doppelblinden Ausschleichphase erhielten die Patienten des Vortioxetin 5 mg-Arms und des Placebo-Arms Placebo und die Patienten des Vortioxetin 10 mg-Arms in der ersten Woche Vortioxetin 5mg/Tag und in der zweiten Woche Placebo. Im Venlafaxin-Arm wurde die Behandlung ausschleichend in Übereinstimmung mit der entsprechenden Fachinformation über zwei Wochen abgesetzt (erste Woche 150 mg/Tag, zweite Woche 75 mg/Tag). Primärer Endpunkt war die Änderung des MADRS-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 6. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-11 aufgeführt.

Studie 11984A

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Vortioxetin nach 8 Wochen Behandlung bei Patienten mit einer MDD im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 75 Jahre) mit der primären Diagnose einer MDE gemäß den Kriterien des DSM-IV-TR eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein MADRS-Gesamtwert von ≥ 26 und eine Dauer der aktuellen MDE von ≥ 3 Monaten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:1:1 auf die fünf Behandlungsarme randomisiert und erhielten entweder Vortioxetin (2,5 mg/Tag, 5 mg/Tag oder 10 mg/Tag), Placebo oder Duloxetin (60 mg/Tag.). Da die Behandlung mit Vortioxetin 2,5 mg/Tag nicht der aktuellen Zulassung von Vortioxetin in Deutschland entspricht, wird dieser Behandlungsarm im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt. Die doppelblinde Behandlungsdauer betrug 8 Wochen mit einer sich anschließenden 1-wöchigen Ausschleichphase. Während der 1-wöchigen, doppelblinden Ausschleichphase erhielten die Patienten der Vortioxetin-Arme und des Placebo-Arms Placebo. Bei den Patienten des Duloxetin-Arms wurde die Therapie in Übereinstimmung mit der entsprechenden Fachinformation ausschleichend abgesetzt (eine Woche Duloxetin 30 mg/Tag). Primärer Endpunkt war die Änderung des MADRS-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 8. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-11 aufgeführt.

Studie 12541A

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Vortioxetin nach 8 Wochen Behandlung bei älteren Patienten mit einer MDD im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden ältere Patienten (≥ 65 Jahre) mit der primären Diagnose einer MDE im Rahmen einer rezidivierenden MDD gemäß den Kriterien des DSM-IV-TR eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein MADRS-Gesamtwert von ≥ 26 , eine Dauer der aktuellen MDE von ≥ 4 Wochen und mindestens eine MDE vor dem 60. Lebensjahr. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 auf die drei Behandlungsarme randomisiert und erhielten entweder Vortioxetin 5 mg/Tag, Placebo oder Duloxetin (60 mg/Tag). Die doppelblinde Behandlungsdauer betrug 8 Wochen mit einer sich anschließenden 1-wöchigen Ausschleichphase. Während dieser doppelblinden Ausschleichphase erhielten die Patienten des Vortioxetin-Arms und des Placebo-Arms Placebo. Bei den Patienten des Duloxetin-Arms wurde die Therapie in Übereinstimmung mit der entsprechenden Fachinformation ausschleichend abgesetzt (eine Woche Duloxetin 30 mg/Tag). Primärer Endpunkt war die Änderung des HAMD₂₄-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 8. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-11 aufgeführt.

Studie 13267A

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Vortioxetin nach 8 Wochen Behandlung bei Patienten mit einer MDD zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 75 Jahre) mit der primären Diagnose einer MDE im Rahmen einer rezidivierenden MDD gemäß den Kriterien des DSM-IV-TR eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein MADRS-Gesamtwert von ≥ 26 , ein CGI-S Wert von ≥ 4 und die Dauer der aktuellen MDE von > 3 Monaten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:1 auf die vier Behandlungsarme Vortioxetin 15 mg/Tag (Auftitration: Woche 1 10 mg/Tag ab Woche 2 15 mg/Tag), Vortioxetin 20 mg/Tag (Auftitration: Woche 1 10 mg/Tag ab Woche 2 20 mg/Tag), Placebo oder Duloxetin 60 mg/Tag (Auftitration: Woche 1 30 mg/Tag ab Woche 2 60 mg/Tag) randomisiert. Die doppelblinde Behandlungsdauer betrug 8 Wochen mit einer sich anschließenden 2-wöchigen Ausschleichphase. Während dieser doppelblinden Ausschleichphase erhielten die Patienten der Vortioxetin-Arme und des Placebo-Arms Placebo. Bei den Patienten des Duloxetin-Arms wurde die Therapie in Übereinstimmung mit der entsprechenden Fachinformation ausschleichend abgesetzt (erste Woche Duloxetin 30 mg/Tag, zweite Woche Placebo). Primärer Endpunkt war die Änderung des MADRS-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 8. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-11 aufgeführt.

Studie 14122A

Das Ziel der Studie war, zum einen die Wirksamkeit von Vortioxetin auf die kognitive Dysfunktion und die depressive Symptomatik und zum anderen die Sicherheit und Verträglichkeit von Vortioxetin nach 8 Wochen Behandlung von Patienten mit einer MDD zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 65 Jahre) mit der primären Diagnose einer MDE im Rahmen einer rezidivierenden MDD gemäß den Kriterien des DSM-IV-TR eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein MADRS-Gesamtwert von ≥ 26 und die Dauer der aktuellen MDE von ≥ 3 Monaten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 auf die drei Behandlungsarme Vortioxetin 10 mg/Tag, Vortioxetin 20 mg/Tag (Auftitration: Woche 1 10 mg/Tag ab Woche 2 20 mg/Tag) oder Placebo randomisiert. Die doppelblinde Behandlungsdauer betrug 8 Wochen. Primärer Endpunkt war die Veränderung der Kognition mittels zusammengesetzten Z-Werts (DSST, RAVLT (Lernen) und RAVLT (Gedächtnis)) von Baseline zu Woche 8. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-11 aufgeführt.

Studie CCT-002

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Vortioxetin nach 8 Wochen Behandlung bei Patienten mit einer MDD zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 20 und ≤ 64 Jahre) mit der primären Diagnose einer MDE gemäß den Kriterien des DSM-IV-TR eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein MADRS-Gesamtwert von ≥ 26 , ein CGI-S Wert von ≥ 4 und die Dauer der aktuellen MDE von ≥ 3 Monaten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:1 auf die vier Behandlungsarme Vortioxetin 5 mg/Tag, Vortioxetin 10 mg/Tag, Vortioxetin 20 mg/Tag (Auftitration: Woche 1 10 mg/Tag ab Woche 2 20 mg/Tag) oder Placebo randomisiert. Die doppelblinde Behandlungsdauer betrug 8 Wochen mit einer sich anschließenden 2-wöchigen Ausschleichphase. Während dieser einfachblinden Ausschleichphase erhielten die Patienten der Vortioxetin-Arme und des Placebo-Arms Placebo. Primärer Endpunkt war die Änderung des MADRS-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 8. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-11 aufgeführt.

Studie 202

Das Ziel der Studie war, zum einen die Wirksamkeit von Vortioxetin auf die kognitive Dysfunktion und die depressive Symptomatik und zum anderen die Sicherheit und Verträglichkeit von Vortioxetin nach 8 Wochen Behandlung von Patienten mit einer MDD zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 65 Jahre) mit der primären Diagnose einer MDE im Rahmen einer rezidivierenden MDD gemäß den Kriterien des DSM-IV-TR eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein MADRS-Gesamtwert von ≥ 26 und die Dauer der aktuellen MDE von ≥ 3 Monaten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 auf die drei Behandlungsarme Vortioxetin (flexible Dosierung; Woche 1 10 mg/Tag, ab Woche 2 10mg/Tag oder 20 mg/Tag), Duloxetin 60 mg/Tag oder Placebo randomisiert. Die doppelblinde Behandlungsdauer betrug 8 Wochen mit einer sich anschließenden 1-wöchigen Ausschleichphase. Während dieser doppelblinden Ausschleichphase erhielten die Patienten des Vortioxetin-Arms und des Placebo-Arms Placebo, die Patienten des Duloxetin-Arms erhielten Duloxetin 30 mg/Tag. Primärer Endpunkt war die Veränderung der Kognition mittels DSST Gesamtwertes von Baseline zu Woche 8. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-11 aufgeführt.

Studie CCT-003

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Vortioxetin nach 8 Wochen Behandlung bei japanischen Patienten mit MDD zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 20 und ≤ 75 Jahre) mit der primären Diagnose einer MDE im Rahmen einer MDD gemäß den Kriterien des DSM-IV-TR eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein MADRS-Gesamtwert von ≥ 26 , ein CGI-S Wert von ≥ 4 und die Dauer der aktuellen MDE von ≥ 3 Monaten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 auf die drei Behandlungsarme Vortioxetin 5 mg/Tag, Vortioxetin 10 mg/Tag oder Placebo randomisiert. Die doppelblinde Behandlungsdauer betrug 8 Wochen mit einer sich anschließenden 2-wöchigen Ausschleichphase. Während dieser einfachblinden Ausschleichphase erhielten die Patienten der Vortioxetin-Arme und des Placebo-Arms Placebo. Primärer Endpunkt war die Änderung des MADRS-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 8. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-11 aufgeführt.

Generell findet vor Einschluss in eine Studie ein Gespräch zwischen behandelndem Arzt und Patient statt, in dem die individuelle Therapie erarbeitet und festgelegt wird. Eine individuelle Therapie schließt pharmakologische und nicht-pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten mit ein (z.B. Psychotherapie). Zusätzlich ist im Rahmen der Einverständniserklärung auf weitere Therapiemöglichkeiten wie z.B. Psychotherapie hingewiesen worden, für welche sich Arzt und Patient im Bedarfsfall hätten entscheiden können. Für die in die Dossier-relevanten Studien eingeschlossenen Patienten ist eine begleitende Psychotherapie von Arzt und Patienten als nicht notwendig erachtet worden. Es wurden keine Patienten mit einer begleitenden Psychotherapie eingeschlossen.

Die relevanten Studien untersuchten alle die antidepressive Wirkung von Vortioxetin und betrachten zusätzlich auch die mit dem Wirkstoff verbundene Sicherheit und Verträglichkeit.

Alle Studien wurden randomisiert, kontrolliert, doppelblind und parallel durchgeführt. Die Patientenpopulation bestand aus erwachsenen Patienten mit einer Majoren Depression (MDD) im Alter zwischen 18 und 75 Jahren, außer die Studien 11492A und 14122A, Alter 18 - 65 Jahre, die Studie 12541A, Alter \geq 65 Jahre, die Studie CCT-002, Alter 20 - 64 Jahre und die Studie CCT-003, Alter 20 - 75 Jahre.

Die doppelblinde Behandlungsphase dauerte 6 Wochen in Studien 303 und 11492A bzw. 8 Wochen in allen anderen Studien.

Die Studien enthielten keine Placebo-Run-in Phase. In 10 von 14 Studien folgte der doppelblinden Behandlungsphase eine 1- oder 2-wöchige, einfach- oder doppelblinde Ausschleichphase, in der die Dosis der Wirksubstanzen sequentiell reduziert wurde oder Placebo verabreicht wurde.

Die Studien wurden in Europa, Nord- und Südamerika, Asien/Ozeanien, Japan, Indien, Australien und Südafrika im Zeitraum zwischen 2006 und 2014 durchgeführt.

Alle Studien untersuchten als aktive Substanz Vortioxetin und waren Placebo-kontrolliert. In den Studien 304, 315, 11984A, 12541A, 13267A und 202 wurde zwecks Validierung des Studiendesigns das zugelassene Antidepressivum Duloxetin als Referenzarm mitgeführt. In der Studie 11492A wurde das zugelassene Antidepressivum Venlafaxin als Referenzarm mitgeführt. Die Verabreichung der Medikation erfolgte in allen Studien als 1 Kapsel (außer in Studie 11492A: 2 Kapseln/Tag) bzw. Tablette (in Studien CCT-002 und CCT-003) pro Tag.

Die in den einzelnen Studien untersuchten Vortioxetin-Dosierungen lagen zwischen 1 mg/Tag und 20 mg/Tag und wurden als feste Dosis verabreicht, außer in der Studie 202, in der Vortioxetin in den Stärken 10 oder 20 mg/Tag als flexible Dosierung verabreicht wurde. In 7 Studien wurde eine Vortioxetin-Dosierung von 15 mg/Tag und/oder 20 mg/Tag verwendet, welche dann auftitriert wurde (Woche 1 10 mg/Tag; ab Woche 2 die Zieldosis). In diesem Dossier werden nur die in Deutschland zugelassenen Dosierungen berücksichtigt (5 mg/Tag, 10 mg/Tag, 15 mg/Tag und 20 mg/Tag).

In allen Studien wurde die Veränderung auf einer Depressionsskala (MADRS oder HAMD₂₄) von Baseline zu Studienende untersucht. Dies war in 12 der 14 Studien auch der primäre Endpunkt. In den Studien 14122A (Änderung DSST, RAVLT (Lernen) und RAVLT (Gedächtnis)) und 202 (Änderung DSST) wurde die Kognition als primärer Endpunkt untersucht. In allen Studien wurden außerdem die Ansprechraten (mittels MADRS und/oder HAMD₂₄), die Remissionsraten (mittels MADRS und/oder HAMD₁₇), die Veränderung des Allgemeinzustandes (mittels CGI-I), die Veränderung der kognitiven Fähigkeiten (mittels MADRS Einzelsymptom 6 und/oder HAMD Einzelsymptom 8), die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen und die Studienabbruchraten ausgewertet.

Das Durchschnittsalter in den Studien lag zwischen etwa 38 und etwa 48 Jahren, außer in der Studie 12541A, die nur Patienten ≥ 65 Jahre eingeschlossen hat (Durchschnittsalter ca. 70 Jahre). In allen Studien wurden mehr Frauen als Männer (58-75 % Frauen) eingeschlossen, außer in der Studie CCT-003 (Placebo-Gruppe 54 % Frauen, Vortioxetin-Gruppen 42-44 % Frauen).

Der Schweregrad der Depression der eingeschlossenen Patienten zu Beginn der Studien wurde in allen Studien anhand von MADRS und CGI-S bestimmt. Der durchschnittliche MADRS Gesamtwert lag zu Beginn bei Werten zwischen etwa 29 und etwa 34. Der durchschnittliche CGI-S Wert lag zu Beginn bei Werten zwischen etwa 4,5 und etwa 5,2.

In vielen Studien wurde ergänzend der HAMD₂₄ Gesamtwert bestimmt. Der HAMD₂₄ Gesamtwert betrug, wenn angegeben, etwa 29 bis etwa 33.

Die Dauer der aktuellen MDE lagen in den Studien zwischen 21 und 60 Wochen.

Die ethnische Zugehörigkeit der Patienten wurde in allen Studien angegeben. Der weit überwiegende Anteil der Patienten in 13 der 14 Studien war Kaukasisch bzw. Weiß (65-99% Kaukasier bzw. Weiß), dies entsprechend der Bevölkerungsstruktur in Deutschland. Die Studie CCT-003 wurde ausschließlich an japanischen Patienten durchgeführt.

Bezüglich Patienten, Interventionen, Kontrollgruppen, Endpunkten und Studientyp sind die Studien somit insgesamt ausreichend vergleichbar.

Auf Basis der aktuell für Deutschland verfügbaren Daten liegt die Jahresprävalenz für eine mittelgradige oder schwere MDE bei 4,7% bis 4,8%. Dabei liegt die Jahresprävalenz bei Frauen mit 6,0% bis 7,0% deutlich höher als bei Männern mit 2,5% bis 3,3%. Etwa 60% dieser depressiven Patienten in Deutschland weisen eine mittelgradige MDE und circa 40% eine schwere MDE.

Die Mehrzahl der Patienten mit mittelgradiger oder schwerer MDE erhalten in Deutschland eine ambulante, antidepressive Pharmakotherapie. (siehe Abschnitt 3.2.3)

Sowohl das Geschlecht der in den Studien untersuchten Patienten als auch der Schweregrad der depressiven Erkrankung in den Studien spiegelt die Verbreitung der Erkrankung in Deutschland wieder.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
303	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
304	ja	ja	ja	unklar	ja	ja	niedrig
305	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
315	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
316	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
317	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
11492A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
11984A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
12541A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
13267A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
14122A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CCT-002	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
002	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CCT-003	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 303

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung ist ergebnisunabhängig. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für Studie 303 als niedrig eingestuft.

Studie 304

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetin, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der behandelnden Personen wird daher als unklar eingeschätzt. Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde. Die Berichterstattung wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für Studie 304 als niedrig eingestuft.

Studie 305

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung ist ergebnisunabhängig. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für Studie 305 als niedrig eingestuft.

Studie 315

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung ist ergebnisunabhängig. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für Studie 315 als niedrig eingestuft.

Studie 316

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung ist ergebnisunabhängig. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für Studie 316 als niedrig eingestuft.

Studie 317

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung ist ergebnisunabhängig. Es ergeben sich

keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für Studie 317 als niedrig eingestuft.

Studie 11492A

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung ist ergebnisunabhängig. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für Studie 11492A als niedrig eingestuft.

Studie 11984A

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung ist ergebnisunabhängig. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für Studie 11984A als niedrig eingestuft.

Studie 12541A

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung ist ergebnisunabhängig. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für Studie 12541 als niedrig eingestuft.

Studie 13267A

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung ist ergebnisunabhängig. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für Studie 13267A als niedrig eingestuft.

Studie 14122A

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung ist ergebnisunabhängig. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für Studie 14122A als niedrig eingestuft.

Studie CCT-002

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene wird für die Studie CCT-002 insgesamt als niedrig eingestuft.

Studie 202

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung ist ergebnisunabhängig. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie 202 als niedrig eingestuft.

Studie CCT-003

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung ist ergebnisunabhängig. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie CCT-003 als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Veränderung der depressiven Symptomatik	Ansprechrate	Remissionsrate	Veränderung des Allgemeinzustandes	Veränderung der kognitiven Fähigkeiten	Gesamtrate Studienabbrüche	Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse	Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse	Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse	Einzelne Unerwünschte Ereignisse*
303	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
304	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
305	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
315	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
316	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
317	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
11492A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
11984A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
12541A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
13267A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
14122A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CCT-002	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
202	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CCT-003	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
*Auswertung der Einzelnen Unerwünschten Ereignisse Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen, Asthenie										

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Veränderung der depressiven Symptomatik – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik

Studie	Operationalisierung
303	<p>1. Veränderung des HAMD₂₄^{1#} Gesamtwertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung</p> <p>2. Veränderung des HAMD₁₇² Gesamtwertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung</p> <p>3. Veränderung des MADRS³ Gesamtwertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung</p> <p>Die jeweilige Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 6 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes als Kovariate eingesetzt.</p>
304	<p>1. Veränderung des HAMD₂₄^{1#} Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>2. Veränderung des HAMD₁₇² Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>3. Veränderung des MADRS³ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>Die jeweilige Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes als Kovariate eingesetzt.</p>
305	<p>1. Veränderung des HAMD₂₄^{1#} Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>2. Veränderung des HAMD₁₇² Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>3. Veränderung des MADRS³ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>Die jeweilige Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes als Kovariate eingesetzt.</p>
315	<p>Veränderung des MADRS³ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>Die Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der MADRS-Baselinerwert als Kovariate eingesetzt.</p>
316	<p>Veränderung des MADRS³ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>Die Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der MADRS-Baselinerwert als Kovariate eingesetzt.</p>
317	<p>Veränderung des MADRS³ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>Die Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der MADRS-Baselinerwert als Kovariate eingesetzt.</p>
11492A	<p>1. Veränderung des HAMD₂₄¹ Gesamtwertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung</p> <p>2. Veränderung des HAMD₁₇² Gesamtwertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung</p> <p>3. Veränderung des MADRS^{3#} Gesamtwertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung</p> <p>Die jeweilige Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 6 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes als Kovariate eingesetzt.</p>
11984A	<p>1. Veränderung des HAMD₂₄¹ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>2. Veränderung des HAMD₁₇² Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p>

	<p>3. Veränderung des MADRS^{3#} Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>Die jeweilige Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes als Kovariate eingesetzt.</p>
12541A	<p>1. Veränderung des HAMD₂₄^{1#} Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>2. Veränderung des HAMD₁₇² Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>3. Veränderung des MADRS³ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>Die jeweilige Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes als Kovariate eingesetzt.</p>
13267A	<p>Veränderung des MADRS³ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>Die Veränderung des Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der MADRS-Baselinerwert als Kovariate eingesetzt.</p>
14122A	<p>Veränderung des MADRS³ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>Die Veränderung des Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung, gruppierte Studienzentren und der MADRS-Baselinerwert als feste Faktoren eingesetzt.</p>
CCT-002	<p>Veränderung des MADRS³ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>Die Veränderung des Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als fester Faktor und der MADRS-Baselinerwert als Kovariate eingesetzt.</p>
202	<p>Veränderung des MADRS³ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>Die Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und gruppierte Studienzentren als feste Faktoren und der MADRS-Baselinerwert als Kovariate eingesetzt.</p>
CCT-003	<p>1. Veränderung des HAMD₁₇² Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>2. Veränderung des MADRS^{3#} Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>Die jeweilige Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurde Behandlung als fester Faktor und der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes als Kovariate eingesetzt.</p>
<p>¹HAMD₂₄ – ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression. Bei der HAMD₂₄ handelt es sich um eine Erweiterung der HAMD₁₇. Neben den 17 Einzelsymptomen der HAMD₁₇ werden 7 zusätzliche Symptome erfasst. Dies sind Tagesschwankungen (Einstufung 0 – 2), Depersonalisierung/Derealisation (0-4), paranoide Symptome (0-4), Zwangssymptome (0-2), Hilflosigkeit (0-4), Hoffnungslosigkeit (0-4) und Wertlosigkeit (0-4). Der HAMD₂₄ Gesamtwert setzt sich aus den 24 Einzelsymptomen zusammen und kann somit Werte zwischen 0 und 76 annehmen (CIPS 2005a).</p> <p>²HAMD₁₇ – ist eine Fremdbeurteilungsskala mit 17 Einzelsymptomen zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression. Acht Symptome werden bezüglich ihres Vorhandenseins auf einer 3-stufigen Skala von 0 (fehlt) bis 2 (deutlich vorhanden) beurteilt. Die übrigen 9 Symptome werden auf einer 5-stufigen Skala von 0 (fehlt) bis 4 (extrem) beurteilt. Der HAMD₁₇ Gesamtwert setzt sich aus den 17 Einzelsymptomen zusammen und kann somit Werte zwischen 0 und 52 annehmen (CIPS 2005a).</p> <p>³MADRS – ist eine Fremdbeurteilungsskala mit zehn Einzelsymptomen (sichtbare Traurigkeit, mitgeteilte Traurigkeit, innere Anspannung, reduzierter Schlaf, reduzierter Appetit,</p>	

Konzentrationsschwierigkeiten, Antriebsmangel, Gefühl der Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken, Suizidgedanken) zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression. Bei der Entwicklung der Skala stand die Veränderungssensitivität im Vordergrund. Die Einzelsymptome werden auf einer 7-stufigen Skala von 0 (keine Symptome) bis 6 (schwerwiegende Symptome) beurteilt. Der MADRS-Gesamtwert setzt sich aus den Werten für die 10 Einzelsymptome zusammen und kann somit Werte zwischen 0 und 60 annehmen (CIPS 2005b).

primäre Endpunktskala

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
304	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
315	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
316	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
317	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11492A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11984A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12541A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
13267A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
14122A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CCT-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
202	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CCT-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 303

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie 303 als niedrig eingestuft.

Studie 304

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetin, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt. Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie 304 als niedrig eingestuft.

Studie 305

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie 305 als niedrig eingestuft.

Studie 315

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie 315 als niedrig eingestuft.

Studie 316

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie 316 als niedrig eingestuft.

Studie 317

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In Übereinstimmung mit CPMP/ICH/363/96 (Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials) wurden 26 Patienten eines Studienzentrums (Zentrum 7070) aufgrund von schwerwiegenden GCP Verstößen (einschließlich potentieller Fälschung von Originaldaten) nicht für Wirksamkeitsanalysen herangezogen. Dieser Sachverhalt erklärt und berechtigt den großen Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist daher adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie 317 als niedrig eingestuft.

Studie 11492A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie 11492A als niedrig eingestuft.

Studie 11984A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie 11984A als niedrig eingestuft.

Studie 12541A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie 12541A als niedrig eingestuft.

Studie 13267A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie 13267A als niedrig eingestuft.

Studie 14122A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie 14122A als niedrig eingestuft.

Studie CCT-002

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie CCT-002 als niedrig eingestuft.

Studie 202

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat, da die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten sinnvoll angelegt wurde (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie 202 als niedrig eingestuft.

Studie CCT-003

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des

Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie CCT-003 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Erhebungs- instrument Behandlung- sarm	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung von Baseline zu Studienende LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert
303						
<i>HAMD₂₄</i> [#]						
Vortioxetin 5 mg	292	32,7 ± 5,42	292	18,0 ± 10,69	-14,61 ± 0,650	-0,74 ± 0,887 [-2,48; -1,01] p = 0,407
Placebo	286	32,1 ± 5,52	286	18,4 ± 11,60	-13,87 ± 0,662	
<i>HAMD₁₇</i>						
Vortioxetin 5 mg	292	24,8 ± 3,78	292	13,8 ± 7,77	-11,00 ± 0,484	-0,40 ± 0,660 [-1,70; 0,89] p = 0,544
Placebo	286	24,6 ± 3,64	286	14,2 ± 8,58	-10,60 ± 0,492	
<i>MADRS</i>						
Vortioxetin 5 mg	292	34,1 ± 3,40	292	18,3 ± 11,36	-15,80 ± 0,698	-0,32 ± 0,950 [-2,19; 1,55] p = 0,736
Placebo	286	34,0 ± 3,42	286	18,7 ± 12,10	-15,48 ± 0,708	
304						
<i>HAMD₂₄</i> [#]						
Vortioxetin 5 mg	153	29,8 ± 5,58	153	18,4 ± 9,62	-11,08 ± 0,737	-0,58 ± 1,036 [-2,61; 1,46] p = 0,577
Placebo	149	29,5 ± 6,11	149	19,0 ± 10,00	-10,50 ± 0,757	
<i>HAMD₁₇</i>						
Vortioxetin 5 mg	153	22,7 ± 4,08	153	14,4 ± 7,29	-8,19 ± 0,569	-0,27 ± 0,800 [-1,84; 1,30] p = 0,733
Placebo	149	22,8 ± 4,47	149	14,9 ± 7,58	-7,91 ± 0,584	
<i>MADRS</i>						
Vortioxetin	153	30,1 ± 4,51	153	18,5 ± 9,91	-11,30 ± 0,797	-0,08 ± 1,121

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlung- sarm	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung von Baseline zu Studienende LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert
5 mg						[-2,28; 2,12] p = 0,943
Placebo	149	30,0 ± 4,39	149	18,8 ± 10,34	-11,22 ± 0,819	
305						
<i>HAMD₂₄</i> [#]						
Vortioxetin 5 mg	139	32,2 ± 4,98	139	17,7 ± 9,11	-14,91 ± 0,765	-3,98 ± 1,048 [-6,04; -1,92] p < 0,001
Vortioxetin 10 mg	139	33,1 ± 4,78	139	17,9 ± 9,72	-15,47 ± 0,762	-4,55 ± 1,048 [-6,61; -2,49] p < 0,001
Placebo	139	32,7 ± 4,38	139	22,0 ± 9,34	-10,93 ± 0,763	
<i>HAMD₁₇</i>						
Vortioxetin 5 mg	139	24,3 ± 3,95	139	13,3 ± 6,81	-11,25 ± 0,585	-3,01 ± 0,804 [-4,59; -1,43] p < 0,001
Vortioxetin 10 mg	139	25,0 ± 3,70	139	13,3 ± 7,02	-11,80 ± 0,584	-3,56 ± 0,803 [-5,14; -1,98] p < 0,001
Placebo	139	24,7 ± 3,28	139	16,6 ± 7,14	-8,24 ± 0,584	
<i>MADRS</i>						
Vortioxetin 5 mg	139	30,6 ± 2,84	139	16,2 ± 8,34	-14,33 ± 0,739	-3,96 ± 1,018 [-5,96; -1,96] p < 0,001
Vortioxetin 10 mg	139	31,6 ± 3,84	139	16,8 ± 9,47	-14,74 ± 0,747	-4,37 ± 1,023 [-6,38; -2,36] p < 0,001
Placebo	139	30,6 ± 2,89	139	20,2 ± 9,10	-10,37 ± 0,740	
315						
<i>MADRS</i>						
Vortioxetin 15 mg	145	31,9 ± 4,09	145	18,9 ± 10,41	-12,84 ± 0,850	-0,80 ± 1,167 [-3,10; 1,49] p = 0,491
Vortioxetin 20 mg	147	32,0 ± 4,36	147	17,8 ± 10,44	-14,27 ± 0,841	-2,23 ± 1,161 [-4,51; 0,05]

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlung- sarm	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung von Baseline zu Studienende LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert
Placebo	153	31,5 ± 4,22	153	19,6 ± 11,11	-12,03 ± 0,827	p = 0,055
316						
<i>MADRS</i>						
Vortioxetin 10 mg	154	32,2 ± 4,53	154	20,0 ± 10,50	-12,18 ± 0,790	-1,68 ± 1,094 [-3,83; 0,47] p = 0,125
Vortioxetin 20 mg	148	32,5 ± 4,30	148	19,0 ± 10,12	-13,46 ± 0,813	-2,96 ± 1,109 [-5,14; -0,78] p = 0,008
Placebo	155	32,0 ± 3,98	155	21,8 ± 10,05	-10,50 ± 0,789	
317						
<i>MADRS</i>						
Vortioxetin 10 mg	143	34,2 ± 4,03	143	21,0 ± 12,68	-13,17 ± 1,037	-1,04 ± 1,432 [-3,85; 1,78] p = 0,469
Vortioxetin 15 mg	142	33,9 ± 4,46	142	21,3 ± 11,96	-12,63 ± 1,038	-0,50 ± 1,429 [-3,31; 2,31] p = 0,725
Placebo	149	33,5 ± 4,48	149	21,3 ± 11,88	-12,13 ± 1,013	
11492A						
<i>HAMD₂₄</i>						
Vortioxetin 5 mg	108	29,94 ± 5,44	108	11,93 ± 8,41	-17,51 ± 0,89	-5,28 ± 1,22 [-7,69; -2,88] p < 0,0001
Vortioxetin 10 mg	100	29,26 ± 5,59	100	11,49 ± 8,84	-17,57 ± 0,92	-5,33 ± 1,25 [-7,79; -2,88] p < 0,0001
Placebo	105	29,66 ± 4,96	105	17,12 ± 10,25	-12,23 ± 0,90	
<i>HAMD₁₇</i>						
Vortioxetin 5 mg	108	24,07 ± 4,42	108	9,92 ± 6,56	-13,95 ± 0,72	-4,16 ± 0,99 [-6,11; -2,22] p < 0,0001
Vortioxetin 10 mg	100	23,86 ± 4,93	100	9,67 ± 7,41	-14,01 ± 0,74	-4,23 ± 1,01 [-6,22; -2,24]

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlung- sarm	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung von Baseline zu Studienende LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert
						p < 0,0001
Placebo	105	24,08 ± 4,44	105	14,07 ± 8,05	-9,79 ± 0,73	
<i>MADRS</i> #						
Vortioxetin 5 mg	108	34,07 ± 2,56	108	13,60 ± 9,60	-20,40 ± 1,01	-5,90 ± 1,39 [-8,64; -3,17] p < 0,0001
Vortioxetin 10 mg	100	33,96 ± 2,78	100	13,50 ± 10,89	-20,20 ± 1,04	-5,70 ± 1,42 [-8,49; -2,91] p < 0,0001
Placebo	105	33,86 ± 2,75	105	19,24 ± 11,10	-14,50 ± 1,03	
11984A						
<i>HAMD</i> ₂₄						
Vortioxetin 5 mg	155	31,35 ± 5,84	155	15,79 ± 11,17	-15,0 ± 0,80	-1,79 ± 1,13 [-4,01; 0,42] p = 0,1120
Vortioxetin 10 mg	151	30,40 ± 5,42	151	15,76 ± 10,80	-14,9 ± 0,80	-1,63 ± 1,13 [-3,85; 0,59] p = 0,1487
Placebo	145	29,78 ± 5,12	145	16,92 ± 10,18	-13,3 ± 0,82	
<i>HAMD</i> ₁₇						
Vortioxetin 5 mg	155	24,06 ± 4,32	155	12,34 ± 8,56	-11,4 ± 0,61	-1,58 ± 0,86 [-3,28; 0,12] p = 0,0679
Vortioxetin 10 mg	151	23,39 ± 4,38	151	12,19 ± 8,14	-11,5 ± 0,62	-1,59 ± 0,87 [-3,29; 0,11] p = 0,0672
Placebo	145	23,08 ± 4,02	145	13,47 ± 8,04	-9,86 ± 0,63	
<i>MADRS</i> #						
Vortioxetin 5 mg	155	32,74 ± 4,75	155	16,03 ± 10,72	-16,5 ± 0,80	-1,70 ± 1,13 [-3,92; 0,51] p = 0,1321
Vortioxetin 10 mg	151	31,79 ± 3,91	151	15,98 ± 10,69	-16,3 ± 0,80	-1,50 ± 1,13 [-3,73; 0,72] p = 0,1847
Placebo	145	31,70 ± 4,31	145	17,32 ± 10,40	-14,8 ± 0,82	

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlung- sarm	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung von Baseline zu Studienende LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert
12541A						
<i>HAMD₂₄</i> [#]						
Vortioxetin 5 mg	155	29,24 ± 5,02	155	15,26 ± 9,47	-13,7 ± 0,74	-3,32 ± 1,01 [-5,31; -1,34] p = 0,0011
Placebo	145	29,37 ± 5,06	145	18,69 ± 9,59	-10,3 ± 0,76	
<i>HAMD₁₇</i>						
Vortioxetin 5 mg	155	22,70 ± 3,86	155	11,97 ± 6,94	-10,5 ± 0,55	-2,46 ± 0,76 [-3,96; -0,97] p = 0,0013
Placebo	145	22,68 ± 3,88	145	14,44 ± 7,18	-8,08 ± 0,57	
<i>MADRS</i>						
Vortioxetin 5 mg	155	30,68 ± 3,63	155	15,05 ± 9,26	-15,5 ± 0,75	-4,29 ± 1,03 [-6,32; -2,26] p < 0,0001
Placebo	145	30,30 ± 3,15	145	18,97 ± 10,12	-11,2 ± 0,77	
13267A						
<i>MADRS</i>					<i>Mittelwert ± SE</i>	
Vortioxetin 15 mg	149	31,83 ± 3,36	149	15,90 ± 10,64	-15,07 ± 0,82	-4,42 ± 1,09 [-6,56; -2,28] p < 0,0001
Vortioxetin 20 mg	151	31,24 ± 3,43	151	14,49 ± 9,30	-16,44 ± 0,81	-5,79 ± 1,08 [-7,92; -3,66] p < 0,0001
Placebo	158	31,46 ± 3,56	158	20,46 ± 10,13	-10,65 ± 0,78	
14122A						
<i>MADRS</i>					<i>Mittelwert ± SE</i>	
Vortioxetin 10 mg	193	31,62 ± 3,77	193	16,80 ± 9,13	-15,04 ± 0,67	-4,70 ± 0,90 [-6,48; -2,93] p < 0,0001
Vortioxetin 20 mg	204	31,74 ± 3,53	204	15,44 ± 9,50	-16,39 ± 0,64	-6,05 ± 0,89 [-7,80; -4,30] p < 0,0001
Placebo	194	31,34 ± 3,75	194	21,30 ± 9,41	-10,34 ± 0,66	
CCT-002						

Studie Erhebungs- instrument Behandlung- sarm	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung von Baseline zu Studienende LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert
<i>MADRS</i>					<i>Mittelwert ± SE</i>	
Vortioxetin 5 mg	144	31,6 ± 3,67	142	17,1 ± 9,39	-14,69 ± 0,85	-1,23 ± 1,08 [-3,35; 0,88] p = 0,2521
Vortioxetin 10 mg	147	31,8 ± 4,02	148 147	16,1 ± 9,72	-15,54 ± 0,83	-2,08 ± 1,06 [-4,17; 0,00] p = 0,0503
Vortioxetin 20 mg	149	31,7 ± 3,73	150 149	15,8 ± 10,55	-15,52 ± 0,82	-2,07 ± 1,06 [-4,16; 0,02] p = 0,0522
Placebo	151	31,6 ± 3,56	150	17,7 ± 9,17	-13,46 ± 0,83	
202						
<i>MADRS</i>						
Vortioxetin flexibel (10 mg oder 20 mg)	175	31,3 ± 3,94	175	16,9 ± 10,26	-14,2 ± 0,71	-2,3 ± 1,00 [-4,3; -0,3] p = 0,021
Placebo	167	31,9 ± 3,89	167	19,6 ± 10,12	-11,9 ± 0,73	
CCT-003						
<i>HAMD₁₇</i>						
Vortioxetin 5 mg	119	20,9 ± 4,12	119	11,4 ± 6,75	-9,56 ± 0,586	-1,15 ± 0,824 [-2,775; 0,465] p = 0,1617
Vortioxetin 10 mg	122	21,1 ± 4,44	121	12,6 ± 7,22	-8,54 ± 0,580	-0,14 ± 0,820 [-1,747; 1,476] p = 0,8687
Placebo	124	21,5 ± 4,48	122	13,0 ± 7,28	-8,40 ± 0,578	
<i>MADRS #</i>						
Vortioxetin 5 mg	119	32,2 ± 4,81	119	16,5 ± 10,07	-15,84 ± 0,885	-2,03 ± 1,241 [-4,467; 0,413] p = 0,1031
Vortioxetin 10 mg	122	32,5 ± 4,94	122	17,6 ± 10,32	-14,85 ± 0,874	-1,04 ± 1,233 [-3,461; 1,387]

Placebo	124	32,5 ± 4,50	123	18,6 ± 9,53	-13,81 ± 0,870	p = 0,4008
Daten basieren auf FAS, LOCF SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Asperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> FAS: <i>Full Analysis Set</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> # primäre Endpunktskala Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014a, Takeda 2014b						

Die Baseline Werte der für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik herangezogenen Erhebungsinstrumente HAMD₂₄, HAMD₁₇ und MADRS waren zwischen den Behandlungsarmen Vortioxetin und Placebo in allen 14 Studien vergleichbar.

Die Skalen HAMD₂₄ und/oder HAMD₁₇ wurden in 7 (303, 304, 305, 11492A, 11984A, 12541A, CCT-003) der 14 relevanten Studien erhoben. Sowohl unter der Behandlung mit Vortioxetin, in den in diesen 7 Studien untersuchten Dosierungen (5 mg/d, 10 mg/d), als auch unter Placebo verringerte sich nach 6 Wochen bzw. 8 Wochen Behandlung die depressive Symptomatik. Die Studien 303, 304, 11984A und CCT-003 zeigen einen numerischen Vorteil der untersuchten Vortioxetin-Dosierungen gegenüber Placebo. Die Studien 305, 11492A und 12541A zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit der jeweils untersuchten Vortioxetin-Dosierungen gegenüber Placebo in der Verringerung der depressiven Symptomatik gemessen mittels HAMD₂₄ und/oder HAMD₁₇.

Die Skala MADRS wurde in allen 14 relevanten Studien erhoben. Sowohl unter der Behandlung mit Vortioxetin in den untersuchten Dosierungen (5 mg/d, 10 mg/d, 15 mg/d, 20 mg/d) als auch unter Placebo verringerte sich nach 6 Wochen bzw. 8 Wochen Behandlung die depressive Symptomatik. Die Studien 303, 304, 315, 316 (10 mg/d), 317, 11984A, CCT-002 und CCT-003 zeigen einen numerischen Vorteil der untersuchten Vortioxetin-Dosierungen gegenüber Placebo. Die Studien 305, 316 (20mg/d), 11492A, 12541A, 13267A, 14122A und 202 zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit der jeweils untersuchten Vortioxetin-Dosierungen gegenüber Placebo in der Verringerung der depressiven Symptomatik gemessen mittels MADRS.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die 14 durch die Literaturrecherche identifizierten und gemäß Einschlusskriterien selektierten Vortioxetin-Studien, für die für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik Ergebnisse vorliegen, sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) hinreichend vergleichbar (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Studienergebnisse der 14 Studien werden daher quantitativ zusammengefasst und die Ergebnisse der Meta-Analyse im Folgenden dargestellt und diskutiert.

In der Meta-Analyse werden die Ergebnisse der verschiedenen, in den 14 Studien verwendeten Erhebungsinstrumente in einem Gesamteffektschätzer für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik zusammengefasst. Dabei fließt pro Studie das Ergebnis nur eines Erhebungsinstrumentes in die Meta-Analyse ein. Wurden in einer Studie verschiedene Skalen zur Erfassung der depressiven Symptomatik verwendet, wird für die Meta-Analyse die Skala berücksichtigt, die für die primäre Analyse ausgewertet wurde.

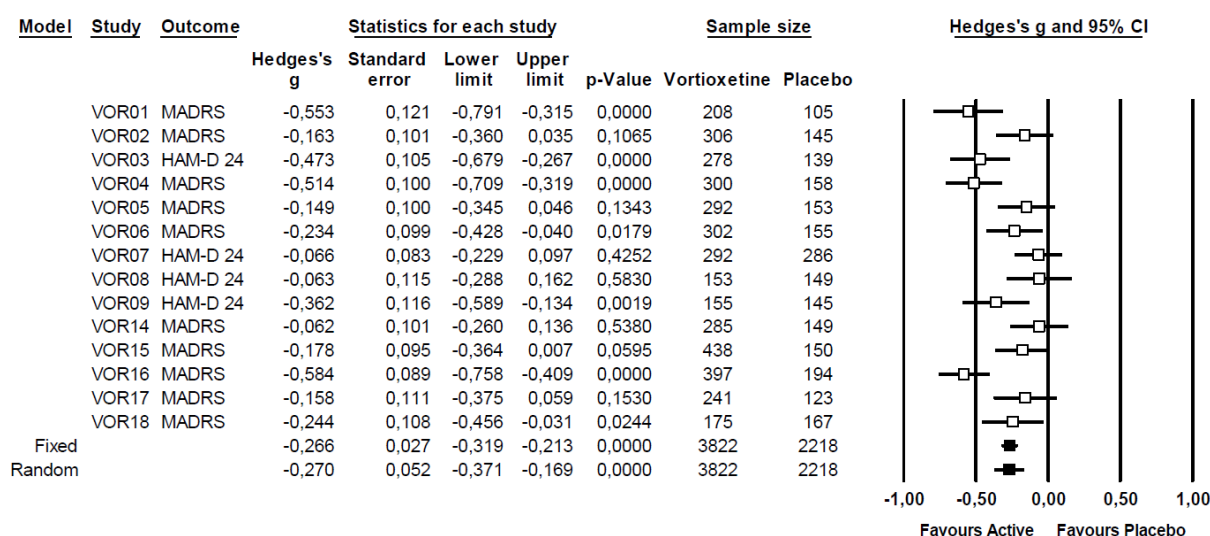


Abbildung 4-4: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo

Heterogenität: $I^2=72,0\%$, $p < 0,0001$; [VOR01 = 11492A, VOR02 = 11984A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, VOR05 = 315, VOR06 = 316, VOR07 = 303, VOR08 = 304, VOR09 = 12541A, VOR14 = 317, VOR15 = CCT-002, VOR16 = 14122A, VOR17 = 202, VOR18 = CCT-003]

Die Meta-Analyse aller Studien mit Vortioxetin versus Placebo für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik zeigt eine erhöhte Heterogenität substantiellen Ausmaßes ($p < 0,0001$; $I^2=72\%$). Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse gemäß G-BA Methodik nur in besonderen Ausnahmen gepoolt (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Es wurden Faktoren untersucht, welche die Heterogenität erklären können. Ziel war es, einen

homogenen Studienpool zu erlangen, auf dessen Basis die Zusatznutzenbewertung vorgenommen werden kann.

Da ein Dosisseffekt eine mögliche Erklärung für die aufgetretene Heterogenität sein kann, wurde zunächst der Einfluss der unterschiedlichen Dosierung auf die Ergebnisse untersucht. Hierzu wurden die Ergebnisse des Endpunktes Veränderung der depressiven Symptomatik für jede Dosierung einzeln untersucht (5mg/d, 10mg/d, 15mg/d und 20mg/d). Es zeigte sich, dass auch die Ergebnisse der einzelnen Dosierungen eine substantielle Heterogenität aufweisen (siehe Tabelle 4-19).

Tabelle 4-19: Ergebnisse im Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Dosierungen – alle RCTs

Dosierung (Tagesdosis)	Skala	Studien (n)	Hedges' g (SE; p-Wert) (Random Effect Model)	Heterogenität (I ² ; p-Wert)
5mg	MADRS/HAMD-24	8	-0,236 (0,063; 0,0002)	58,6 %; 0,0180
10mg	MADRS/HAMD-24	8	-0,282 (0,069; <0,0001)	62,8 %; 0,0087
15mg	MADRS	3	-0,189 (0,129; 0,1446)	73,2 %; 0,0240
20mg	MADRS	6	-0,371 (0,084; <0,0001)	70,3 %; 0,0049

Daten basieren auf LOCF
SE: Standardfehler
MADRS: *Montgomery Asperg Depression Rating Scale*, HAMD: *Hamilton Depression Scale*, LOCF: *Last Observation Carried Forward*

Die in den Studien unterschiedlichen Dosierungen konnten also nicht als Grund für die substantielle Heterogenität herangezogen werden. Als nächsten, die Heterogenität möglicherweise erklärenden Parameter wurde die Regionalität der Studiendurchführung untersucht. Zahlreiche Belege für den Einfluss der Region auf Studienergebnisse sind zum einen in der Literatur und zum anderen in dem EPAR zu Brintellix[®] zu finden:

The lower efficacy showed in the US studies remains difficult to explain (EMA 2013a, S. 101).

Our results indicate that there are some differences in patient populations that are being recruited in Europe and the USA for antidepressant clinical trials (Niklson/Reimitz 2001, S. 80).

Based on our analysis results, placebo response appeared to increase over time and primarily attributed to US region. On average, the observed treatment effect in the US was generally smaller than non-US region (Chen et al. 2010, S. 217).

The difference in results between patients enrolled in North America and those enrolled elsewhere raises the question of whether geographic differences between populations of patients or practice patterns influenced the effects of the randomized treatments, although no apparent explanations have been found (Wallentin et al. 2009, S. 1051).

Es ist ein schon seit Langem bekanntes Phänomen, dass trotz grundsätzlichem Konsens über die meisten methodischen Aspekte von Psychopharmaka-Studien eine regionale Heterogenität von Studien zu beobachten ist (Möller 2014, S. 211).

Um den Faktor der regionalen Heterogenität näher zu beleuchten wurden die selektierten Studien in drei Regionen eingeteilt:

- Europa
- USA
- Andere

Um die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieses Zusatznutzen-Dossiers auf den deutschen Versorgungskontext gewährleisten zu können, wurde die Region „Europa“ gebildet. Aus dem EPAR Brintellix[®] und der Literatur geht hervor, dass die Region „USA“ ebenfalls gesondert berücksichtigt werden muss. Gemäß IQWiG Methoden Version 4.1 wurden Studien dann einem entsprechenden Pool zugeordnet, wenn mindestens 80 % der Patienten aus der entsprechenden Region kamen (IQWiG 2013). Es konnte somit von einer homogenen Studienpopulation ausgegangen werden. Studien, welche weder der Region „USA“, noch der Region „Europa“ zugewiesen werden konnten, wurden dem dritten Studienpool „Andere“ zugeordnet. Eine homogene Studienpopulation ist in diesem Pool nicht gesichert. Fünf der 14 relevanten Studien wurden uninationale durchgeführt. Diese fünf Studien wurden alle ausschließlich in den USA durchgeführt und konnten dem Studienpool „USA“ zugeordnet werden. Neun der 14 relevanten Studien wurden multinational und multiregional durchgeführt. In drei dieser Studien wurden mindestens 80 % Patienten aus Europa eingeschlossen und konnten dem Studienpool „Europa“ zugeordnet werden. Sechs der Studien konnten aufgrund der regionalen Verteilung der Patienten weder dem Studienpool „USA“ noch dem Studienpool „Europa“ zugeordnet werden, und flossen somit in den Studienpool „Andere“ (siehe Tabelle 4-20).

Tabelle 4-20: Regionale Stratifizierung der Vortioxetin Studien

Region	%-Anteil Patienten der Region	Studien
Europa	≥ 80 % EU-Patienten	VOR01 = 11492A VOR03 = 305 VOR04 = 13267A
USA	100 % US-Patienten	VOR05 = 315 VOR06 = 316 VOR07 = 303 VOR08 = 304 VOR14 = 317
Andere	< 80 EU- oder US-Patienten	VOR02 = 11984A VOR09 = 12541A VOR15 = CCT-002 VOR16 = 14122A VOR17 = CCT-003 VOR18 = 202

Nach Einteilung der Studien in Regionen wurden auch hier die Ergebnisse nach Regionen stratifiziert.

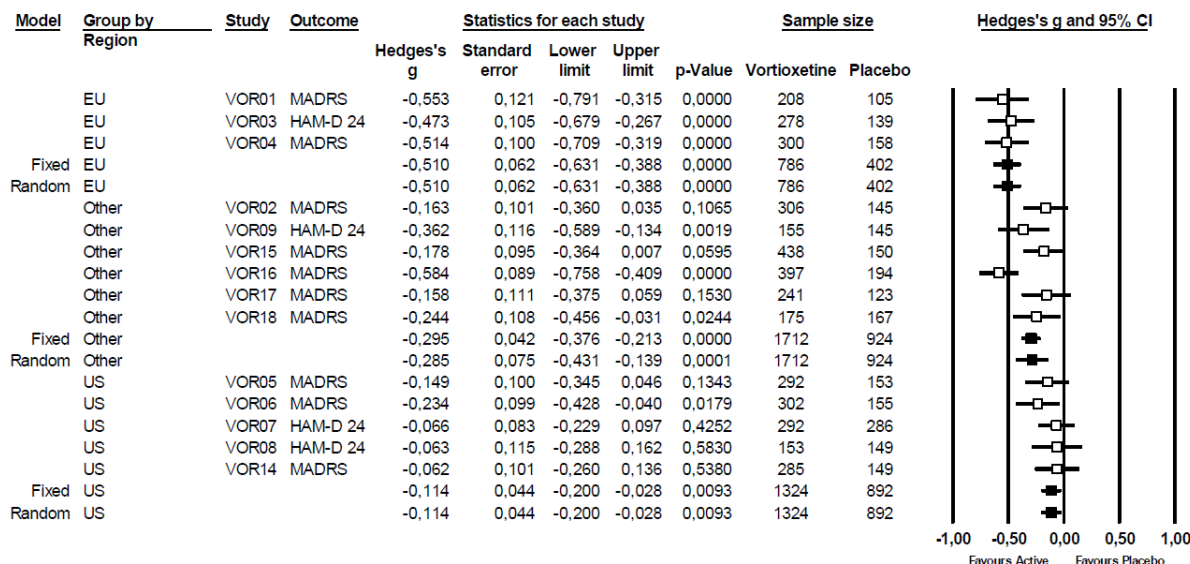


Abbildung 4-5: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – alle RCTs, stratifiziert nach Regionen (LOCF)

Tabelle 4-21: Ergebnisse im Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Regionen – alle RCTs

Region	Skala	Studien (n)	Hedges' g (SE; p-Wert) (Random Effect Model)	Heterogenität (I ² ; p-Wert)
Europa	MADRS/HAMD-24	3	-0,510 (0,062; <0,0001)	0,0 %; 0,8824
USA	MADRS/HAMD-24	5	-0,114 (0,044; 0,0093)	0,0 %; 0,6635
Andere	MADRS/HAMD-24	6	-0,285 (0,075; 0,0001)	68,4 %; 0,0074

Daten basieren auf LOCF
 SE: Standardfehler
 MADRS: Montgomery Asperg Depression Rating Scale, HAMD: Hamilton Depression Scale, LOCF: Last Observation Carried Forward

Es resultierten zwei homogene Studienpools „Europa“ und „USA“ (I² = 0,0 %; p-Wert = 0,8824 bzw. 0,6635) (siehe

Tabelle 4-21). Der Studienpool „Andere“ mit allen übrigen Regionen ergab weiterhin heterogene Studienergebnisse. Die Stratifizierung nach Regionen zeigt deutlich, dass die substantielle Heterogenität durch die unterschiedliche Regionalität der Studien zu erklären ist.

Eine regionale Heterogenität von Studienergebnissen, vor allem im psychiatrischen Bereich, ist seit vielen Jahren bekannt und wurde schon häufig in der Literatur beschrieben (Möller 2014, Niklson/Reimitz 2001, Mattila et al. 2014, Wallentin et al. 2009). Dabei können der regionalen Heterogenität von Studienergebnissen mehrere Faktoren zugrunde liegen. Diese lassen sich in extrinsische und intrinsische Faktoren (Pogarell 2014) und in klinische und methodische Faktoren (Brieden 2014) einteilen. Zu den intrinsischen Faktoren zählen klassischerweise ethnisch genetische Faktoren. So ist beispielsweise bekannt, dass der Gen-Polymorphismus des Serotonin-Transporters eine große prognostische Bedeutung für den Erfolg einer Antidepressiva Behandlung hat. Bei Asiaten wurde hier eine größere Heterogenität als bei Kaukasiern festgestellt (Serretti et al. 2007). Dieser Befund passt zu der nach wie vor beobachteten Heterogenität in der hier im Dossier gebildeten Regionen-Gruppe „Andere“, in der sich ebenfalls einige Studienzentren aus dem asiatischen Raum befinden. Zu den extrinsischen Faktoren zählen z.B. Unterschiede in den jeweiligen Gesundheitssystemen, Unterschiede in der Studiendurchführung oder Unterschiede in der Rekrutierungsmethode von Patienten (Pogarell 2014; Möller 2014). Beispielsweise müssen Patienten aus den USA die Behandlungskosten zu einem großen Teil selbst tragen, während in den meisten Teilen Europas die Krankenkassen für die Behandlungskosten aufkommen. Dies kann zu einer unterschiedlichen Motivation der US-Patienten führen, an einer Studie teilzunehmen. In den USA wird die Patientenrekrutierung häufig von professionellen Studienzentren durchgeführt, während in Europa die Patienten klassischerweise aus der Patientenversorgung rekrutiert werden (Niklson/Reimitz 2001). Die Schweregradeinschätzung unterscheidet sich allerdings zwischen professionellen Studienzentren und klassischer Patientenversorgung. Professionelle Studienzentren stufen den Schweregrad der Depression höher ein, als Patientenversorger, mit der Folge des Einschlusses von Patienten geringeren Schweregrades. Diese Patienten haben in der Studie eine höhere Placebo Response und die Ergebnisse eine geringere Placebo-Verum Differenz (Kobak et al. 2010). Des Weiteren werden in den USA Studienteilnehmer größtenteils durch Werbung rekrutiert, während in Europa die Studienteilnehmer aus der Praxis- bzw. Krankenhausversorgung stammen. Dies kann ebenfalls dazu führen, dass in den US-Studienzentren vermehrt Patienten mit einer geringeren Schwere der Symptomatik eingeschlossen werden. Bei diesen jedoch ist die Wahrscheinlichkeit, auf Placebo zu respondieren, erhöht, was die Differenzierung zwischen Verum und Placebo erschwert (Möller 2014; Niklson/Reimitz 2001). Eine Untersuchung der Baseline Charakteristika von Patienten aus US-Studien und EU-Studien eines gescheiterten Entwicklungsprogramms eines Antidepressivums ergab, dass die US-Patienten im Unterschied zu den EU-Patienten neben einer geringeren Schwere der Symptomatik, einen höheren BMI und vermehrt eine chronifizierte Depression aufwiesen (Niklson/Reimitz 2001). Insgesamt gesehen zeigt sich, dass die Patienten in US-Studien vermehrt Baseline Charakteristika aufweisen, die mit einem ungünstigen Therapieansprechen einhergehen (Möller 2014). Um Faktoren zu ergründen, die in den vorliegenden Vortioxetin Studien zu der regionalen Heterogenität beigetragen haben können, wurde eine endpunktorientierte Clusteroptimierung durchgeführt (Brieden/Pogarell 2015). Hierzu wurden auf Basis patientenindividueller Daten der Vortioxetin-Studien hinreichend große und möglichst homogene Patientencluster identifiziert. Angelehnt an die

Arbeit von Niklson/Reimitz (2001) resultierten sechs Patientencluster, welche hinsichtlich folgender neun unabhängiger Variablen untersucht wurden:

- Region der Studiendurchführung
- Medikation
- BMI
- MADRS Gesamtwert zu Studienbeginn
- CGI-S
- Dauer der gegenwärtigen Episode
- Geschlecht
- Alter
- Primärer Grund für den Studienabbruch

Auch in dieser Untersuchung wurde dokumentiert, dass Baseline Charakteristika der Patienten für die regional heterogenen Studienergebnisse verantwortlich sein könnten. Hierzu gehören z.B. eine auffällig gute Placebo-Response bei jungen US-Männern und eine schlechte Verum-Response bei US-Patienten mit einem erhöhten BMI.

Insgesamt lässt sich die regionale Heterogenität der Studienergebnisse gut darstellen und erklären. Aus den nach Region getrennt errechneten Ergebnissen ergeben sich zwei homogene Studienpools mit den Regionen „Europa“ und „USA“ und einen heterogenen Studienpool „Andere“. Da eine Ableitung des Zusatznutzen auf Basis von substanziiell heterogenen Ergebnissen gemäß G-BA Methodik als nicht sinnvoll erachtet wird und die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zusatznutzenbewertung dieses Dossiers auf den deutschen Versorgungskontext gegeben sein soll, wird im weiteren Verlauf des Dossiers die Darstellung der Ergebnisse und die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich auf Basis des homogenen Studienpools „Europa“ erfolgen (Zielpopulation). Dieses Vorgehen entspricht zugleich den Anforderungen des Kapitels 5 § 5 Abs. 5 Satz 2 und 3 VerfO G-BA an den Nachweis des Zusatznutzens. Demnach sollen die einbezogenen Studien an Populationen und unter Bedingungen durchgeführt worden sein, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind. Diesen Anforderungen wird gerade durch die spezifische Berücksichtigung des europäischen Studienpools Rechnung getragen.

Die europäischen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität der Studienergebnisse vor ($I^2=0,0\%$, $p=0,8824$). Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

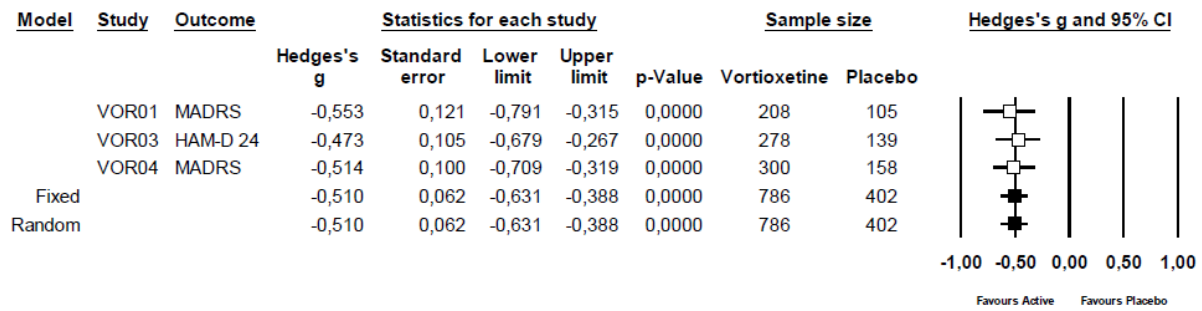


Abbildung 4-6: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,8824$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,510; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p < 0,0001$) in der Verringerung der depressiven Symptomatik (Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik).

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse dieser Meta-Analyse sind aus den o.g. Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik bewerten zu können, wurde eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der MMRM/OC-Studienergebnisse durchgeführt. Die Studienergebnisse zeigen keinen Hinweis auf Heterogenität ($I^2=0,0\%$, $p = 0,4469$).

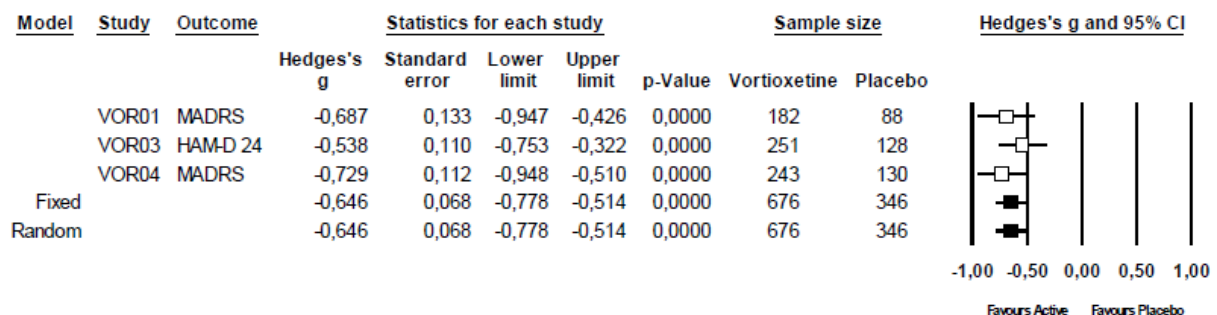


Abbildung 4-7: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,4469$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Bei der durchgeführten Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,646; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage eine statistisch signifikant stärkere Verringerung der depressiven Symptomatik unter Vortioxetin im Vergleich zu Placebo ($p < 0,0001$).

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt somit das Ergebnis der Primäranalyse, die eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo in der Verbesserung der depressiven Symptomatik zeigt (Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik).

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

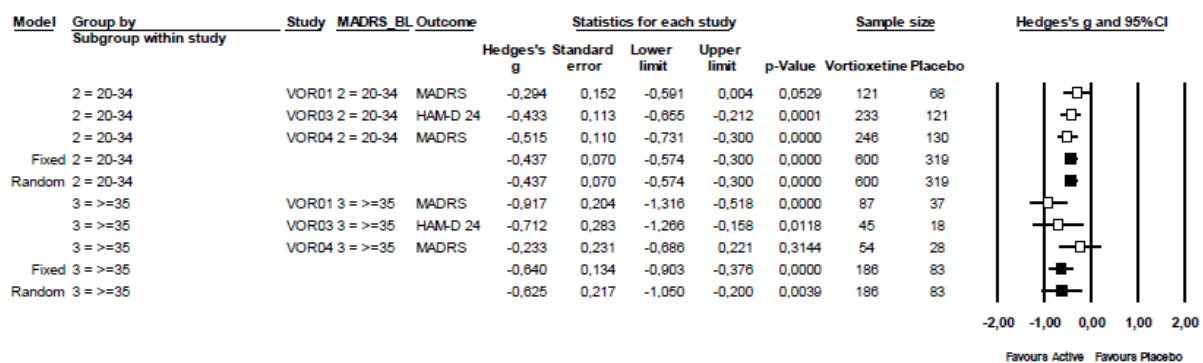


Abbildung 4-8: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=0,0$ %, $p = 0,4964$; schwere MDE - $I^2=60,1$ %, $p = 0,0818$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,437; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p < 0,0001$) in der Verringerung der depressiven Symptomatik (Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik).

Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,625; *Random Effect Model*) bei einem Hinweis auf substanzielle Heterogenität der Datenlage ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p = 0,0039$) in der Verringerung der depressiven Symptomatik (Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik). Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die

Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

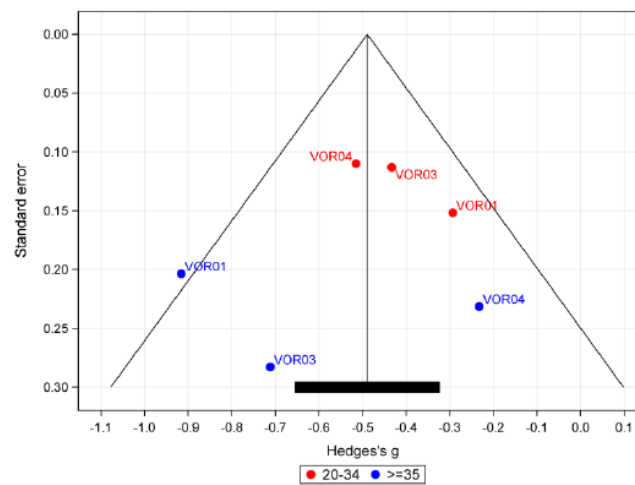


Abbildung 4-9: Funnel-Plot der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE (rot) - $I^2=0,0\%$, $p = 0,4964$; schwere MDE (blau) - $I^2=60,1\%$, $p = 0,0818$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden Sensitivitätsanalysen auf Basis der MMRM/OC-Daten berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der ANCOVA/LOCF-Analysen bewerten zu können.

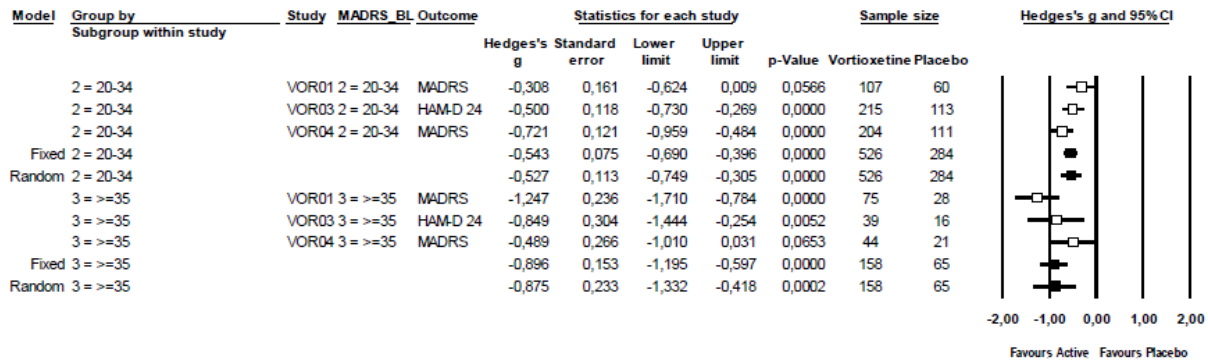


Abbildung 4-10: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=54,8\%$, $p = 0,1093$; schwere MDE - $I^2=56,3\%$, $p = 0,1016$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Teilpopulationen für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (*Random Effect Model*) sowohl bei der mittelgradigen MDE (-0,527) als auch bei der schweren MDE (-0,875) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,0002$). Die Datenlage weist auf eine Heterogenität, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Meta-Analyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

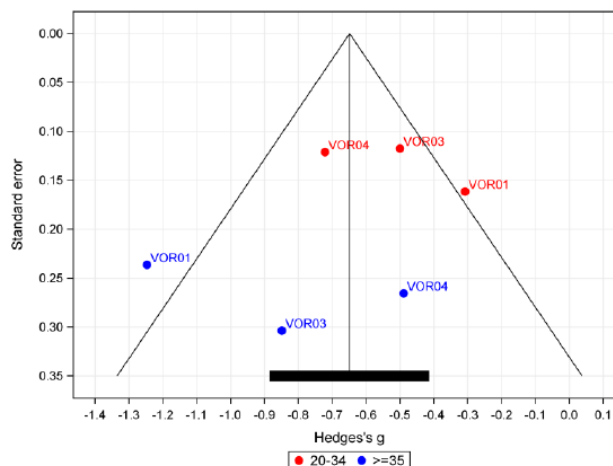


Abbildung 4-11: Funnel-Plot der Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE (rot) - $I^2=54,8 \%$, $p = 0,1093$; schwere MDE (blau) - $I^2=56,3 \%$, $p = 0,1016$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigt die Sensitivitätsanalyse das Ergebnis der jeweiligen Hauptanalyse der Teilpopulation, die eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo in der Verbesserung der depressiven Symptomatik zeigt (Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Ansprechrate – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Endpunkt Ansprechrate

Studie	Operationalisierung
303	<p>1. HAMD₂₄^{1#} Ansprechrate in Woche 6 2. MADRS³ Ansprechrate in Woche 6</p> <p>Die HAMD₂₄ bzw. MADRS Ansprechrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 6 eine mindestens 50 %ige Reduktion des HAMD₂₄ bzw. MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes und die Behandlung als Variablen eingesetzt.</p>
304	<p>1. HAMD₂₄^{1#} Ansprechrate in Woche 8 2. MADRS³ Ansprechrate in Woche 8</p> <p>Die HAMD₂₄ bzw. MADRS Ansprechrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 eine mindestens 50 %ige Reduktion des HAMD₂₄ bzw. MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes und die Behandlung als Variablen eingesetzt.</p>
305	<p>1. HAMD₂₄^{1#} Ansprechrate in Woche 8 2. MADRS³ Ansprechrate in Woche 8</p> <p>Die HAMD₂₄ bzw. MADRS Ansprechrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 eine mindestens 50 %ige Reduktion des HAMD₂₄ bzw. MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes und die Behandlung als Variablen eingesetzt.</p>
315	<p>MADRS³ Ansprechrate in Woche 8</p> <p>Die MADRS Ansprechrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 eine mindestens 50 %ige Reduktion des MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der MADRS Baselinewert und die Behandlung als Variablen eingesetzt.</p>
316	<p>MADRS³ Ansprechrate in Woche 8</p> <p>Die MADRS Ansprechrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 eine mindestens 50 %ige Reduktion des MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der MADRS Baselinewert und die Behandlung als Variablen eingesetzt.</p>
317	<p>MADRS³ Ansprechrate in Woche 8</p> <p>Die MADRS Ansprechrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 eine mindestens 50 %ige Reduktion des MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der MADRS Baselinewert und die Behandlung als Variablen eingesetzt.</p>
11492A	<p>1. HAMD₂₄¹ Ansprechrate in Woche 6 2. HAMD₁₇² Ansprechrate in Woche 6 3. MADRS^{3#} Ansprechrate in Woche 6</p>

	<p>Die HAMD₂₄, HAMD₁₇ bzw. MADRS Ansprechrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 6 eine mindestens 50 %ige Reduktion des HAMD₂₄, HAMD₁₇ bzw. MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Der Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem jeweiligen Erhebungsinstrument wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels paarweisem Chi-Quadrat-Test und Fisher's exaktem Test ausgewertet.</p>
11984A	<p>1. HAMD₂₄¹ Ansprechrate in Woche 8 2. HAMD₁₇² Ansprechrate in Woche 8 3. MADRS^{3#} Ansprechrate in Woche 8</p> <p>Die HAMD₂₄, HAMD₁₇ bzw. MADRS Ansprechrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 eine mindestens 50 %ige Reduktion des HAMD₂₄, HAMD₁₇ bzw. MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes und die Behandlung als Variablen eingesetzt. Des Weiteren wurde der Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem jeweiligen Erhebungsinstrument auf Basis der LOCF-Daten mittels paarweisem Chi-Quadrat-Test und Fisher's exaktem Test ausgewertet.</p>
12541A	<p>1. HAMD₂₄^{1#} Ansprechrate in Woche 8 2. HAMD₁₇² Ansprechrate in Woche 8 3. MADRS³ Ansprechrate in Woche 8</p> <p>Die HAMD₂₄, HAMD₁₇ bzw. MADRS Ansprechrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 eine mindestens 50 %ige Reduktion des HAMD₂₄, HAMD₁₇ bzw. MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell unter Angabe des Odds Ratio. In diesem Modell wurden der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes und die Behandlung als Variablen eingesetzt.</p>
13267A	<p>MADRS³ Ansprechrate in Woche 8</p> <p>Die MADRS Ansprechrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 eine mindestens 50 %ige Reduktion des MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der MADRS Baselinewert als Kovariate und die Behandlung als Faktor eingesetzt. Des Weiteren wurde der Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo auf Basis der LOCF-Daten mittels paarweisem Chi-Quadrat-Test und Fisher's exaktem Test ausgewertet.</p>
14122A	<p>MADRS³ Ansprechrate in Woche 8</p> <p>Die MADRS Ansprechrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 eine mindestens 50 %ige Reduktion des MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der MADRS Baselinewert als Kovariate und die Behandlung als Faktor eingesetzt.</p>
CCT-002	<p>MADRS³ Ansprechrate in Woche 8</p> <p>Die MADRS Ansprechrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 eine mindestens 50 %ige Reduktion des MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der MADRS Baselinewert als Kovariate eingesetzt.</p>
202	<p>MADRS³ Ansprechrate in Woche 8</p> <p>Die MADRS Ansprechrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 eine</p>

	<p>mindestens 50 %ige Reduktion des MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der MADRS Baselinewert und die Behandlung als Variablen eingesetzt.</p>
CCT-003	<p>MADRS³ Ansprechrare in Woche 8</p> <p>Die MADRS Ansprechrare war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 eine mindestens 50 %ige Reduktion des MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der MADRS Baselinewert und die Behandlung als Variablen eingesetzt.</p>
	<p>¹HAMD₂₄ – ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression. Bei der HAMD₂₄ handelt es sich um eine Erweiterung der HAMD₁₇. Neben den 17 Einzelsymptomen der HAMD₁₇ werden 7 zusätzliche Symptome erfasst. Dies sind Tagesschwankungen (Einstufung 0 – 2), Depersonalisierung/Derealisation (0-4), paranoide Symptome (0-4), Zwangssymptome (0-2), Hilflosigkeit (0-4), Hoffnungslosigkeit (0-4) und Wertlosigkeit (0-4). Der HAMD₂₄ Gesamtwert setzt sich aus den 24 Einzelsymptomen zusammen und kann somit Werte zwischen 0 und 76 annehmen (CIPS 2005a).</p> <p>²HAMD₁₇ – ist eine Fremdbeurteilungsskala mit 17 Einzelsymptomen zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression. Neun Symptome werden bezüglich ihres Vorhandenseins auf einer 3-stufigen Skala von 0 (fehlt) bis 2 (deutlich vorhanden) beurteilt. Die übrigen 8 Symptome werden auf einer 5-stufigen Skala von 0 (fehlt) bis 4 (extrem) beurteilt. Der HAMD₁₇ Gesamtwert setzt sich aus den 17 Einzelsymptomen zusammen und kann somit Werte zwischen 0 und 52 annehmen (CIPS 2005a).</p> <p>³MADRS – ist eine Fremdbeurteilungsskala mit zehn Einzelsymptomen (sichtbare Traurigkeit, mitgeteilte Traurigkeit, innere Anspannung, reduzierter Schlaf, reduzierter Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Antriebsmangel, Gefühl der Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken, Suizidgedanken) zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression. Bei der Entwicklung der Skala stand die Veränderungssensitivität im Vordergrund. Die Einzelsymptome werden auf einer 7-stufigen Skala von 0 (keine Symptome) bis 6 (schwerwiegende Symptome) beurteilt.</p> <p>Der MADRS-Gesamtwert setzt sich aus den Werten für die 10 Einzelsymptome zusammen und kann somit Werte zwischen 0 und 60 annehmen (CIPS 2005a).</p> <p># primäre Endpunktskala</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.*

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Ansprechrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
304	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
315	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
316	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
317	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11492A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11984A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12541A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
13267A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
14122A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CCT-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
202	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CCT-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 303

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie 303 als niedrig eingestuft.

Studie 304

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird

daher als unklar eingeschätzt. Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie 304 als niedrig eingestuft.

Studie 305

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie 305 als niedrig eingestuft.

Studie 315

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie 315 als niedrig eingestuft.

Studie 316

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie 316 als niedrig eingestuft.

Studie 317

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In Übereinstimmung mit CPMP/ICH/363/96 (Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials) wurden 26 Patienten eines Studienzentrums (Zentrum 7070) aufgrund von schwerwiegenden GCP Verstößen (einschließlich potentieller Fälschung von Originaldaten) nicht für Wirksamkeitsanalysen herangezogen. Dieser Sachverhalt erklärt

und berechtigt den großen Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist daher adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie 317 als niedrig eingestuft.

Studie 11492A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie 11492A als niedrig eingestuft.

Studie 11984A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie 11984A als niedrig eingestuft.

Studie 12541A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie 12541A als niedrig eingestuft.

Studie 13267A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie 13267A als niedrig eingestuft.

Studie 14122A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie 14122A als niedrig eingestuft.

Studie CCT-002

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie CCT-002 als niedrig eingestuft.

Studie 202

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat, da die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten sinnvoll angelegt wurde (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie 202 als niedrig eingestuft.

Studie CCT-003

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie CCT-003 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechrate für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlungsarm	N	Ansprechrate zu Studienende Anzahl / %	Vortioxetin vs. Placebo Unterschied (%-Punkte) (95 % KI) Odds ratio (95 % KI) p-Wert
303			
<i>HAMD₂₄</i> [#]			
Vortioxetin 5 mg	292	135 / 46,2	na 1,015 (0,731; 1,410) p = 0,927
Placebo	286	132 / 46,2	
<i>MADRS</i>			
Vortioxetin 5 mg	292	139 / 47,6	na 1,033 (0,745; 1,432) p = 0,847
Placebo	286	134 / 46,9	
304			
<i>HAMD₂₄</i> [#]			
Vortioxetin 5 mg	153	58 / 37,9	na 1,288 (0,801; 2,069) p = 0,296
Placebo	149	48 / 32,2	
<i>MADRS</i>			
Vortioxetin 5 mg	153	66 / 43,1	na 1,419 (0,891; 2,260) p = 0,141
Placebo	149	52 / 34,9	
305			
<i>HAMD₂₄</i> [#]			
Vortioxetin 5 mg	139	63 / 45,3	na 2,739 (1,631; 4,598) p < 0,001
Vortioxetin 10 mg	139	69 / 49,6	na 3,348 (1,995; 5,618) p < 0,001
Placebo	139	32 / 23,0	
<i>MADRS</i>			
Vortioxetin 5 mg	139	61 / 43,9	na 2,414 (1,447; 4,027)

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlungsarm	N	Ansprechrate zu Studienende Anzahl / %	Vortioxetin vs. Placebo Unterschied (%-Punkte) (95 % KI) Odds ratio (95 % KI) p-Wert
Vortioxetin 10 mg	139	68 / 48,9	p < 0,001 na 2,926 (1,752; 4,885) p < 0,001
Placebo	139	34 / 24,5	
315			
<i>MADRS</i>			
Vortioxetin 15 mg	145	64 / 44,1	na 1,249 (0,786, 1,984) p = 0,348
Vortioxetin 20 mg	147	65 / 44,2	na 1,257 (0,792, 1,994) p = 0,332
Placebo	153	60 / 39,2	
316			
<i>MADRS</i>			
Vortioxetin 10 mg	154	52 / 33,8	na 1,290 (0,796; 2,093) p = 0,301
Vortioxetin 20 mg	148	58 / 39,2	na 1,639 (1,013; 2,652) p = 0,044
Placebo	155	44 / 28,4	
317			
<i>MADRS</i>			
Vortioxetin 10 mg	143	54 / 37,8	na 1,232 (0,761; 1,995) p = 0,396
Vortioxetin 15 mg	142	53 / 37,3	na 1,212 (0,748; 1,963) p = 0,435
Placebo	149	49 / 32,9	
11492A			
<i>HAMD₂₄</i>			
Vortioxetin 5 mg	108	78 / 72,22	32,22 (19,61; 44,84) 3,900 (2,196; 6,925)p = 0,000 (Chi ² Test),

Studie <i>Erhebungsinstrument</i> Behandlungsarm	N	Ansprechrate zu Studienende Anzahl / %	Vortioxetin vs. Placebo Unterschied (%-Punkte) (95 % KI) Odds ratio (95 % KI) p-Wert
Vortioxetin 10 mg	100	69 / 69,00	p = 0,000 (Fisher's Exact Test) p = 0,000 (Odds Ratio) 29,00 (15,96; 42,04) 3,339 (1,876; 5,941)p = 0,000 (Chi ² Test), p = 0,000 (Fisher's Exact Test) p = 0,000 (Odds Ratio)
Placebo	105	42 / 40,00	
<i>HAMD₁₇</i>			
Vortioxetin 5 mg	108	74 / 68,52	27,57 (14,71; 40,42) 3,138 (1,788; 5,507) p = 0,000 (Chi ² Test), p = 0,000 (Fisher's Exact Test) p = 0,0001 (Odds Ratio)
Vortioxetin 10 mg	100	65 / 65,00	24,05 (10,79; 37,31) 2,678 (1,521; 4,715) p = 0,001 (Chi ² Test), p = 0,001 (Fisher's Exact Test) p = 0,0006 (Odds Ratio)
Placebo	105	43 / 40,95	
<i>MADRS[#]</i>			
Vortioxetin 5 mg	108	72 / 66,67	21,90 (8,89; 34,92) 2,468 (1,417; 4,299) p = 0,001 (Chi ² Test), p = 0,002 (Fisher's Exact Test) p = 0,0014 (Odds Ratio)
Vortioxetin 10 mg	100	68 / 68,00	23,24 (10,05; 36,43) 2,622 (1,484; 4,635) p = 0,001 (Chi ² Test), p = 0,001 (Fisher's Exact Test) p = 0,0009 (Odds Ratio)
Placebo	105	47 / 44,76	
11984A			
<i>HAMD₂₄</i>			
Vortioxetin 5 mg	155	86 / 55,48	9,28 (-2,00; 20,55) 1,41 (0,89; 2,22) p = 0,108 (Chi ² Test), p = 0,133 (Fisher's Exact Test) p = 0,1434 (Odds Ratio)

Studie Erhebungs- instrument Behandlungsarm	N	Ansprechrate zu Studienende Anzahl / %	Vortioxetin vs. Placebo Unterschied (%-Punkte) (95 % KI) Odds ratio (95 % KI) p-Wert
Vortioxetin 10 mg	151	82 / 54,30	8,10 (-3,26; 19,45) 1,37 (0,86; 2,16) p = 0,164 (Chi ² Test), p = 0,201 (Fisher's Exact Test) p = 0,1809 (Odds Ratio)
Placebo	145	67 / 46,21	
HAMD₁₇			
Vortioxetin 5 mg	155	84 / 54,19	7,30 (-3,99; 18,59) 1,30 (0,82; 2,05) p = 0,206 (Chi ² Test), p = 0,248 (Fisher's Exact Test), p = 0,2603 (Odds Ratio)
Vortioxetin 10 mg	151	80 / 52,98	6,08 (-5,29; 17,46) 1,26 (0,80; 2,00) p = 0,295 (Chi ² Test), p = 0,352 (Fisher's Exact Test), p = 0,3146 (Odds Ratio)
Placebo	145	68 / 46,90	
MADRS #			
Vortioxetin 5 mg	155	87 / 56,13	9,23 (-2,04; 20,50) 1,41 (0,90; 2,23) p = 0,110 (Chi ² Test), p = 0,133 (Fisher's Exact Test) p = 0,1370 (Odds Ratio)
Vortioxetin 10 mg	151	87 / 57,62	10,72 (-0,60; 22,04) 1,54 (0,97; 2,43) p = 0,065 (Chi ² Test), p = 0,081 (Fisher's Exact Test) p = 0,0664 (Odds Ratio)
Placebo	145	68 / 46,90	
12541A			
HAMD₂₄ #			
Vortioxetin 5 mg	155	na / 53	na 0,43 (0,26; 0,70) p = 0,0008
Placebo	145	na / 35	
HAMD₁₇			
Vortioxetin 5 mg	155	na / 51	na 0,39 (0,23; 0,65)

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlungsarm	N	Ansprechrate zu Studienende Anzahl / %	Vortioxetin vs. Placebo Unterschied (%-Punkte) (95 % KI) Odds ratio (95 % KI) p-Wert
Placebo	145	na / 31	p = 0,0003
MADRS			
Vortioxetin 5 mg	155	na / 60	na 0,33 (0,20; 0,55) p < 0,0001
Placebo	145	na / 36	
13267A			
MADRS			
Vortioxetin 15 mg	149	85 / 57,0	24,8 (35,6; 14,0) 2,80 (1,76; 4,47) p < 0,0001(Chi ² Test), p < 0,0001 (Fisher's Exact Test), p < 0,0001(Odds Ratio)
Vortioxetin 20 mg	151	93 / 61,6	29,3 (40,0; 18,7) 3,36 (2,10; 5,36) p < 0,0001(Chi ² Test), p < 0,0001 (Fisher's Exact Test), p < 0,0001(Odds Ratio)
Placebo	158	51 / 32,3	
14122A			
MADRS			
Vortioxetin 10 mg	193	92 / 47,7	na 2,19 (1,44; 3,33) p = 0,0002
Vortioxetin 20 mg	204	120 / 58,8	na 3,43 (2,26; 5,21) p < 0,0001
Placebo	194	57 / 29,4	
CCT-002			
MADRS			
Vortioxetin 5 mg	142	70 / 49,3	na 1,501 (0,943; 2,388) p = 0,0866
Vortioxetin 10 mg	147	80 / 54,4	na 1,837 (1,158; 2,914) p = 0,0098
Vortioxetin 20 mg	149	76 / 51,0	na

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlungsarm	N	Ansprechrate zu Studienende Anzahl / %	Vortioxetin vs. Placebo Unterschied (%-Punkte) (95 % KI) Odds ratio (95 % KI) p-Wert
Placebo	150	59 / 39,3	1,604 (1,013; 2,538) p = 0,0437
202 <i>MADRS</i>			
Vortioxetin 10 oder 20 mg	175	89 / 50,9	na 1,415 (0,919; 2,180) p = 0,115
Placebo	167	69 / 41,3	
CCT-003 <i>MADRS</i>			
Vortioxetin 5 mg	119	61 / 51,3	na 1,588 (0,954; 2,643) p = 0,0753
Vortioxetin 10 mg	122	56 / 45,9	na 1,282 (0,772; 2,128) p = 0,3377
Placebo	123	49 / 39,8	
Daten basieren auf FAS, LOCF KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Asperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Rating Scale for Depression</i> FAS: <i>Full Analysis Set</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> # primäre Endpunktskala Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014a, Takeda 2014b			

In die Studien flossen je Studienarm zwischen 100 und 292 Patienten ein. Die Ansprechrate von Vortioxetin bewegte sich zwischen 32,8 % und 72,2 %.

In allen 14 relevanten Vortioxetin-Studien wurde die Ansprechrate anhand des MADRS ausgewertet. Die Definition für ein Ansprechen war dabei in allen Studien gleich (mindestens 50 %ige Reduktion des MADRS Gesamtwertes zu Studienende im Vergleich zu Baseline). Ein Ansprechen auf die Therapie wurde sowohl unter der Behandlung mit Vortioxetin in den untersuchten Dosierungen (5 mg/d, 10 mg/d, 15 mg/d, 20 mg/d) als auch unter Placebo beobachtet. Die Studie 303 zeigt vergleichbare Ansprechraten in der Vortioxetin- und in der Placebo-Gruppe. Die Studien 304, 315, 316 (10 mg/d), 317, 11984A, CCT-002 (5 mg/d), 202,

und CCT-003 zeigen einen numerischen Vorteil der untersuchten Vortioxetin-Dosierungen gegenüber Placebo. Die Studien 305, 316 (20 mg/d), 11492A, 12541A, 13267A, 14122A und CCT-002 (10 mg/d, 20 mg/d) zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit der jeweils untersuchten Vortioxetin-Dosierungen gegenüber Placebo in dem Anteil der Patienten, die ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die Behandlung aufweisen.

In 6 Studien (303, 304, 305, 11492A, 11984A, 12541A) wurde die Ansprechrates zusätzlich zur MADRS-Auswertung auch anhand des HAMD₂₄ bewertet. Die Definition für ein Ansprechen war dabei in allen Studien gleich (mindestens 50 %ige Reduktion des HAMD₂₄ Gesamtwertes zu Studienende im Vergleich zu Baseline). Sowohl unter Behandlung mit Vortioxetin, in den in diesen 6 Studien untersuchten Dosierungen (5 mg/d, 10 mg/d), als auch unter Placebo zeigen Patienten ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die jeweilige Behandlung. Die Studie 303 zeigt vergleichbare Ansprechrates in der Vortioxetin- und in der Placebo-Gruppe. Die Studien 304 und 11984A zeigen einen numerischen Vorteil der untersuchten Vortioxetin-Dosierungen gegenüber Placebo. Die Studien 305, 11492A und 12541A zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit der jeweils untersuchten Vortioxetin-Dosierungen gegenüber Placebo in dem Anteil der Patienten, die ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die Behandlung aufweisen. In 3 der 6 Studien wurde zusätzlich auch die HAMD₁₇ Ansprechrates ausgewertet, welche die Ergebnisse der HAMD₂₄ Ansprechrates bestätigt, d.h. in Studie 11984A zeigt sich ein numerischer Vorteil und in den Studien 11492A und 12541A zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt, zeigen die Ergebnisse der 14 relevanten Studien einen Beleg für eine substanzielle Heterogenität der Datenlage bezüglich des Behandlungseffektes. Eine meta-analytische Zusammenfassung aller 14 Studien ist gemäß G-BA Methodik nicht sinnvoll. Diese substanzielle Heterogenität wird vor allem durch regionale Faktoren verursacht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Aus diesem Grund werden im Folgenden die Ergebnisse der europäischen Studien meta-analytisch zusammengefasst (Studie 305, 11492A, 13267A). Dabei zeigt sich kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=26,8\%$, $p=0,2549$) für den Effektschätzer Relatives Risiko. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

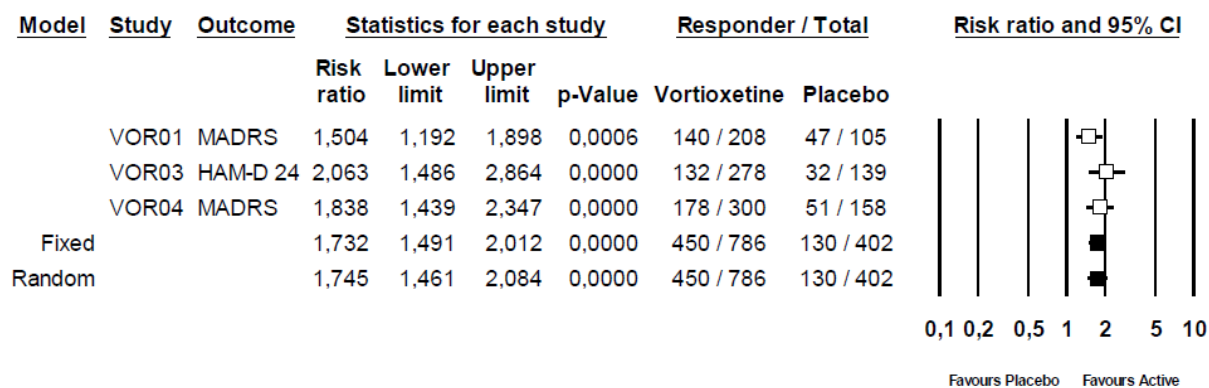


Abbildung 4-12: Meta-Analyse für den Endpunkt Ansprechrate (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=26,8\%$, $p = 0,2549$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,745; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p < 0,0001$) in dem Anteil der Patienten, die ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die Behandlung zeigen (Endpunkt Ansprechrate).

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse dieser Meta-Analyse sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Ansprechrate bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-25: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Ansprechrate; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,8232	2,891 \pm nz	[2,236; 3,739]	< 0,0001
Risikodifferenz	0,0 %	0,8258	0,250 \pm 0,029	[0,193; 0,306]	< 0,0001

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Ansprechrate zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei

homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo (OR 2,891, $p < 0,0001$; RD 0,250, $p < 0,0001$; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo in dem Anteil der Patienten, die ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die Behandlung zeigen (Endpunkt Ansprechrates).

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Ansprechrates auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

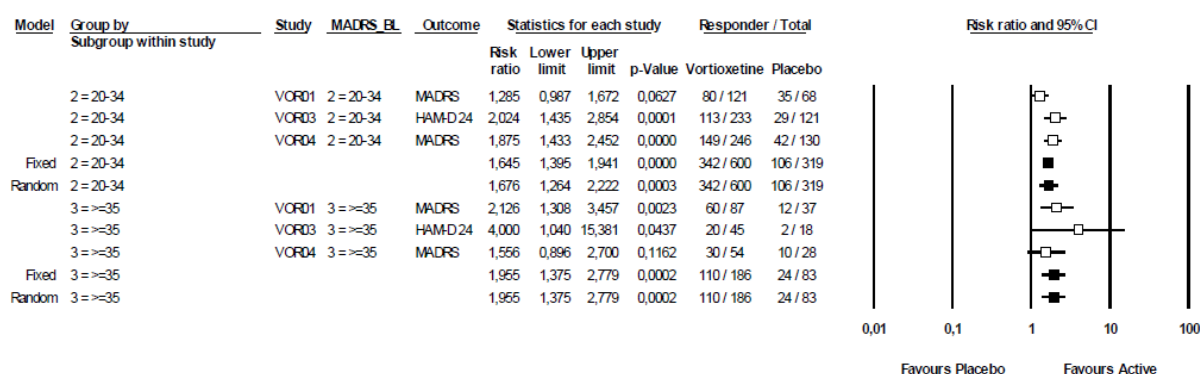


Abbildung 4-13: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Ansprechrates (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=64,8\%$, $p = 0,0583$; schwere MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,3944$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,676; *Random Effect Model*) bei einem Hinweis auf substanzielle Heterogenität der Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p = 0,0003$) in dem Anteil der Patienten, die ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die Behandlung zeigen (Endpunkt Ansprechrates). Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,955; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p = 0,0002$) in dem Anteil der Patienten, die ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die Behandlung zeigen (Endpunkt Ansprechrates).

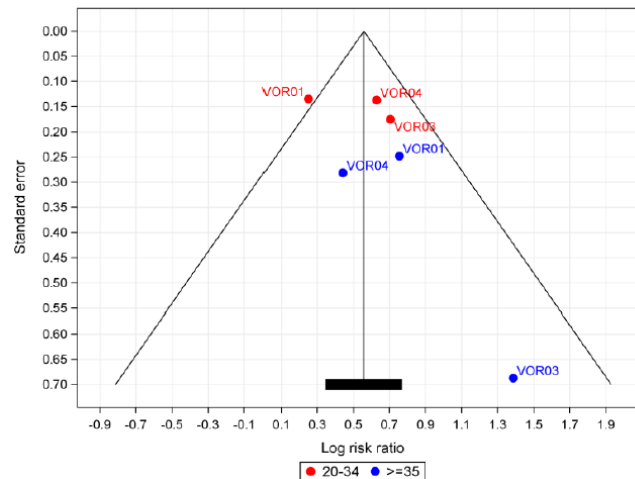


Abbildung 4-14: Funnel-Plot der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Ansprechrate (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE (rot) - $I^2=64,8\%$, $p = 0,0583$; schwere MDE (blau) - $I^2=0,0\%$, $p = 0,3944$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Sensitivitätsanalysen meta-analytisch berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der Analyse des Relativen Risikos bewerten zu können.

Tabelle 4-26: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Ansprechrate; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamteffekt- schätzer Teilpopulation	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio					
mittelgradige MDE	11,9 %	0,3213	2,742 ± nz	[2,010; 3,742]	< 0,0001
schwere MDE	0,0 %	0,4032	3,683 ± nz	[2,068; 6,562]	< 0,0001
Risikodifferenz					
mittelgradige MDE	12,2 %	0,3202	0,240 ± 0,035	[0,171; 0,308]	< 0,0001
schwere MDE	0,0 %	0,4991	0,310 ± 0,059	[0,195; 0,425]	< 0,0001
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Teilpopulationen für den Endpunkt Ansprechrate zeigen die Gesamteffektschätzer Odds Ratio und Risikodifferenz (*Random Effect Model*) bei homogener Datenlage sowohl bei der mittelgradigen MDE (OR 2,742; RD 0,240) als auch bei der schweren MDE (OR 3,683; RD 0,310) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo (jeweils $p < 0,0001$).

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigen die Sensitivitätsanalysen das Ergebnis der jeweiligen Hauptanalyse der Teilpopulation, die eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo in dem Endpunkt Ansprechrate zeigt.

4.3.1.3.1.3 Remissionsrate – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Endpunkt Remissionsrate

Studie	Operationalisierung
303	<p>1. HAMD₁₇^{1#} Remissionsrate in Woche 6 Die HAMD₁₇ Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 6 einen HAMD₁₇ Gesamtwert ≤ 7 aufwiesen.</p> <p>2. MADRS² Remissionsrate in Woche 6 Die MADRS Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 6 einen MADRS Gesamtwert ≤ 10 aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes und die Behandlung als Variablen eingesetzt.</p>
304	<p>1. HAMD₁₇^{1#} Remissionsrate in Woche 8 Die HAMD₁₇ Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 einen HAMD₁₇ Gesamtwert ≤ 7 aufwiesen.</p> <p>2. MADRS² Remissionsrate in Woche 8 Die MADRS Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 einen MADRS Gesamtwert ≤ 10 aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes und die Behandlung als Variablen eingesetzt.</p>
305	<p>1. HAMD₁₇^{1#} Remissionsrate in Woche 8 Die HAMD₁₇ Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 einen HAMD₁₇ Gesamtwert ≤ 7 aufwiesen.</p> <p>2. MADRS² Remissionsrate in Woche 8 Die MADRS Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 einen MADRS Gesamtwert ≤ 10 aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes und die Behandlung als Variablen eingesetzt.</p>
315	<p>MADRS² Remissionsrate in Woche 8 Die MADRS Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 einen MADRS Gesamtwert ≤ 10 aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der MADRS Baselinewert und die Behandlung als Variablen eingesetzt.</p>
316	<p>MADRS² Remissionsrate in Woche 8 Die MADRS Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 einen MADRS Gesamtwert ≤ 10 aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der MADRS Baselinewert und die Behandlung als Variablen eingesetzt.</p>
317	<p>MADRS² Remissionsrate in Woche 8 Die MADRS Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 einen MADRS Gesamtwert ≤ 10 aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der MADRS Baselinewert und die Behandlung als Variablen eingesetzt.</p>
11492A	<p>1. HAMD₁₇¹ Remissionsrate in Woche 6 Die HAMD₁₇ Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 6 einen HAMD₁₇ Gesamtwert ≤ 7 aufwiesen.</p>

	<p>2. MADRS^{2#} Remissionsrate in Woche 6</p> <p>Die MADRS Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 6 einen MADRS Gesamtwert ≤ 10 aufwiesen.</p> <p>Der Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem jeweiligen Erhebungsinstrument wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels paarweisem Chi-Quadrat-Test und Fisher's exaktem Test ausgewertet.</p>
11984A	<p>1. HAMD₁₇¹ Remissionsrate in Woche 8</p> <p>Die HAMD₁₇ Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 einen HAMD₁₇ Gesamtwert ≤ 7 aufwiesen.</p> <p>2. MADRS^{2#} Remissionsrate in Woche 8</p> <p>Die MADRS Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 einen MADRS Gesamtwert ≤ 10 aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes und die Behandlung als Variablen eingesetzt. Des Weiteren wurde der Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem jeweiligen Erhebungsinstrument auf Basis der LOCF-Daten mittels paarweisem Chi-Quadrat-Test und Fisher's exaktem Test ausgewertet.</p>
12541A	<p>1. HAMD₁₇^{1#} Remissionsrate in Woche 8</p> <p>Die HAMD₁₇ Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 einen HAMD₁₇ Gesamtwert ≤ 7 aufwiesen.</p> <p>2. MADRS² Remissionsrate in Woche 8</p> <p>Die MADRS Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 einen MADRS Gesamtwert ≤ 10 aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes und die Behandlung als Variablen eingesetzt.</p>
13267A	<p>MADRS² Remissionsrate in Woche 8</p> <p>Die MADRS Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 einen MADRS Gesamtwert ≤ 10 aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der MADRS Baselinewert als Kovariate und die Behandlung als Faktor eingesetzt. Des Weiteren wurde der Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo auf Basis der LOCF-Daten mittels paarweisem Chi-Quadrat-Test und Fisher's exaktem Test ausgewertet.</p>
14122A	<p>MADRS² Remissionsrate in Woche 8</p> <p>Die MADRS Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 einen MADRS Gesamtwert ≤ 10 aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der MADRS Baselinewert als Kovariate und die Behandlung als Faktor eingesetzt.</p>
CCT-002	<p>MADRS² Remissionsrate in Woche 8</p> <p>Die MADRS Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 einen MADRS Gesamtwert ≤ 10 aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der MADRS Baselinewert als Kovariate eingesetzt.</p>
202	<p>MADRS² Remissionsrate in Woche 8</p> <p>Die MADRS Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 einen MADRS Gesamtwert ≤ 10 aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In</p>

	diesem Modell wurden der MADRS Baselinewert und die Behandlung als Variablen eingesetzt.
CCT-003	<p>MADRS² Remissionsrate in Woche 8</p> <p>Die MADRS Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 einen MADRS Gesamtwert ≤ 10 aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der MADRS Baselinewert und die Behandlung als Variablen eingesetzt.</p>
	<p>¹HAMD₁₇ – ist eine Fremdbeurteilungsskala mit 17 Einzelsymptomen zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression. Neun Symptome werden bezüglich ihres Vorhandenseins auf einer 3-stufigen Skala von 0 (fehlt) bis 2 (deutlich vorhanden) beurteilt. Die übrigen 8 Symptome werden auf einer 5-stufigen Skala von 0 (fehlt) bis 4 (extrem) beurteilt. Der HAMD₁₇ Gesamtwert setzt sich aus den 17 Einzelsymptomen zusammen und kann somit Werte zwischen 0 und 52 annehmen (CIPS 2005a).</p> <p>²MADRS – ist eine Fremdbeurteilungsskala mit zehn Einzelsymptomen (sichtbare Traurigkeit, mitgeteilte Traurigkeit, innere Anspannung, reduzierter Schlaf, reduzierter Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Antriebsmangel, Gefühl der Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken, Suizidgedanken) zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression. Bei der Entwicklung der Skala stand die Veränderungssensitivität im Vordergrund. Die Einzelsymptome werden auf einer 7-stufigen Skala von 0 (keine Symptome) bis 6 (schwerwiegende Symptome) beurteilt.</p> <p>Der MADRS-Gesamtwert setzt sich aus den Werten für die 10 Einzelsymptome zusammen und kann somit Werte zwischen 0 und 60 annehmen. (CIPS 2005b).</p> <p># primäre Endpunktskala</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.*

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Remissionsrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
304	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
315	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
316	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
317	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11492A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11984A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12541A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
13267A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
14122A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CCT-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
202	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CCT-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 303

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Remissionsrate wird für Studie 303 als niedrig eingestuft.

Studie 304

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird

daher als unklar eingeschätzt. Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Remissionsrate wird für Studie 304 als niedrig eingestuft.

Studie 305

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Remissionsrate wird für Studie 305 als niedrig eingestuft.

Studie 315

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Remissionsrate wird für Studie 315 als niedrig eingestuft.

Studie 316

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Remissionsrate wird für Studie 316 als niedrig eingestuft.

Studie 317

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In Übereinstimmung mit CPMP/ICH/363/96 (Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials) wurden 26 Patienten eines Studienzentrums (Zentrum 7070) aufgrund von schwerwiegenden GCP Verstößen (einschließlich potentieller Fälschung von Originaldaten) nicht für Wirksamkeitsanalysen herangezogen. Dieser Sachverhalt erklärt

und berechtigt den großen Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist daher adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Remissionsrate wird für Studie 317 als niedrig eingestuft.

Studie 11492A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Remissionsrate wird für Studie 11492A als niedrig eingestuft.

Studie 11984A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Remissionsrate wird für Studie 11984A als niedrig eingestuft.

Studie 12541A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Remissionsrate wird für Studie 12541A als niedrig eingestuft.

Studie 13267A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Remissionsrate wird für Studie 13267A als niedrig eingestuft.

Studie 14122A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Remissionsrate wird für Studie 14122A als niedrig eingestuft.

Studie CCT-002

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Remissionsrate wird für Studie CCT-002 als niedrig eingestuft.

Studie 202

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat, da die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten sinnvoll angelegt wurde (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Remissionsrate wird für Studie 202 als niedrig eingestuft.

Studie CCT-003

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Remissionsrate wird für Studie CCT-003 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Remission für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Erhebungs- instrument Behandlungsarm	N	Remissionsrate zu Studienende Anzahl / %	Vortioxetin vs. Placebo Unterschied (%-Punkte) (95% KI) Odds ratio (95 % KI) p-Wert
303			
<i>HAMD₁₇</i> [#]			
Vortioxetin 5 mg	292	78 / 26,7	na 0,900 (0,624; 1,299) p = 0,574
Placebo	286	83 / 29,0	
<i>MADRS</i>			
Vortioxetin 5 mg	292	85 / 29,1	na 0,869 (0,607; 1,244) p = 0,443
Placebo	286	92 / 32,2	
304			
<i>HAMD₁₇</i> [#]			
Vortioxetin 5 mg	153	33 / 21,6	na 1,318 (0,738; 2,354) p = 0,351
Placebo	149	26 / 17,4	
<i>MADRS</i>			
Vortioxetin 5 mg	153	36 / 23,5	na 1,045 (0,608; 1,796) p = 0,875
Placebo	149	34 / 22,8	
305			
<i>HAMD₁₇</i> [#]			
Vortioxetin 5 mg	139	34 / 24,5	na 2,425 (1,264; 4,653) p = 0,008
Vortioxetin 10 mg	139	33 / 23,7	na 2,447 (1,273; 4,706) p = 0,007
Placebo	139	16 / 11,5	
<i>MADRS</i>			
Vortioxetin 5 mg	139	40 / 28,8	na

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlungsarm	N	Remissionsrate zu Studienende Anzahl / %	Vortioxetin vs. Placebo Unterschied (%-Punkte) (95% KI) Odds ratio (95 % KI) p-Wert
Vortioxetin 10 mg	139	37 / 26,6	2,056 (1,150; 3,673) p = 0,015 na
Placebo	139	23 / 16,5	1,951 (1,082; 3,517) p = 0,026
315			
<i>MADRS</i>			
Vortioxetin 15 mg	145	39 / 26,9	na 1,053 (0,625, 1,775) p = 0,845
Vortioxetin 20 mg	147	43 / 29,3	na 1,192 (0,713, 1,994) p = 0,503
Placebo	153	41 / 26,8	
316			
<i>MADRS</i>			
Vortioxetin 10 mg	154	33 / 21,4	na 1,665 (0,918; 3,018) p = 0,093
Vortioxetin 20 mg	148	33 / 22,3	na 1,779 (0,979; 3,233) p = 0,059
Placebo	155	22 / 14,2	
317			
<i>MADRS</i>			
Vortioxetin 10 mg	143	38 / 26,6	na 1,291 (0,754; 2,211) p = 0,352
Vortioxetin 15 mg	142	34 / 23,9	na 1,116 (0,646; 1,928) p = 0,694
Placebo	149	33 / 22,1	
11492A			
<i>HAMD₁₇</i>			
Vortioxetin 5 mg	108	51 / 47,22	19,60 (6,88; 32,32)

Studie Erhebungs- instrument Behandlungsarm	N	Remissionsrate zu Studienende Anzahl / %	Vortioxetin vs. Placebo Unterschied (%-Punkte) (95% KI) Odds ratio (95 % KI) p-Wert
Vortioxetin 10 mg	100	45 / 45,00	2,345 (1,325; 4,149) p = 0,003 (Chi ² Test), p = 0,005 (Fisher's Exact Test) p = 0,0034 (Odds Ratio)
Placebo	105	29 / 27,62	17,38 (4,41; 30,35) 2,144 (1,199; 3,836) p = 0,010 (Chi ² Test), p = 0,013 (Fisher's Exact Test) p = 0,0102 (Odds Ratio)
<i>MADRS</i> [#]			
Vortioxetin 5 mg	108	53 / 49,07	22,41 (9,74; 35,07) 2,650 (1,493; 4,704) p = 0,001 (Chi ² Test), p = 0,001 (Fisher's Exact Test) p = 0,0009 (Odds Ratio)
Vortioxetin 10 mg	100	49 / 49,00	22,33 (9,39; 35,28) 2,642 (1,474; 4,737) p = 0,001 (Chi ² Test), p = 0,001 (Fisher's Exact Test) p = 0,0011 (Odds Ratio)
Placebo	105	28 / 26,67	
11984A			
<i>HAMD</i> ₁₇			
Vortioxetin 5 mg	155	57 / 36,77	11,26 (0,87; 21,65) 1,78 (1,08; 2,94) p = 0,036 (Chi ² Test), p = 0,046 (Fisher's Exact Test), p = 0,0234 (Odds Ratio)
Vortioxetin 10 mg	151	57 / 37,75	12,23 (1,74; 22,73) 1,80 (1,09; 2,97) p = 0,024 (Chi ² Test), p = 0,025 (Fisher's Exact Test), p = 0,0211 (Odds Ratio)
Placebo	145	37 / 25,52	
<i>MADRS</i> [#]			
Vortioxetin 5 mg	155	56 / 36,13	2,34 (-8,46; 13,13) 1,13 (0,70; 1,81) p = 0,672 (Chi ² Test),

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlungsarm	N	Remissionsrate zu Studienende Anzahl / %	Vortioxetin vs. Placebo Unterschied (%-Punkte) (95% KI) Odds ratio (95 % KI) p-Wert
Vortioxetin 10 mg	151	54 / 35,76	<p>p = 0,717 (Fisher's Exact Test), p = 0,6258 (Odds Ratio)</p> <p>1,97 (-8,88; 12,82) 1,09 (0,68; 1,76)</p> <p>p = 0,722 (Chi² Test), p = 0,807 (Fisher's Exact Test), p = 0,7178 (Odds Ratio)</p>
Placebo	145	49 / 33,79	
12541A			
<i>HAMD₁₇</i> [#]			
Vortioxetin 5 mg	155	na / 29	<p>na</p> <p>0,52 (0,29; 0,93) p = 0,0269</p>
Placebo	145	na / 19	
<i>MADRS</i>			
Vortioxetin 5 mg	155	na / 34	<p>na</p> <p>0,47 (0,27; 0,83) p = 0,0090</p>
Placebo	145	na / 21	
13267A			
<i>MADRS</i>			
Vortioxetin 15 mg	149	52 / 34,9	<p>15,9 (25,7; 6,1) 2,32 (1,37; 3,91)</p> <p>p = 0,0016 (Chi² Test) p = 0,0019 (Fisher's Exact Test) p = 0,0016 (Odds Ratio)</p>
Vortioxetin 20 mg	151	58 / 38,4	<p>19,4 (29,3; 9,5) 2,65 (1,58; 4,44)</p> <p>p = 0,0002 (Chi² Test) p = 0,0002 (Fisher's Exact Test) p = 0,0002 (Odds Ratio)</p>
Placebo	158	30 / 19,0	
14122A			
<i>MADRS</i>			
Vortioxetin 10 mg	193	57 / 29,5	<p>na</p> <p>2,09 (1,29; 3,41) p = 0,0030</p>
Vortioxetin 20 mg	204	78 / 38,2	na

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlungsarm	N	Remissionsrate zu Studienende Anzahl / %	Vortioxetin vs. Placebo Unterschied (%-Punkte) (95% KI) Odds ratio (95 % KI) p-Wert
Placebo	194	33 / 17,0	3,13 (1,95; 5,03) p < 0,0001
CCT-002			
<i>MADRS</i>			
Vortioxetin 5 mg	142	35 / 24,6	na 0,899 (0,531; 1,521) p = 0,6908
Vortioxetin 10 mg	147	43 / 29,3	na 1,142 (0,687; 1,897) p = 0,6084
Vortioxetin 20 mg	149	46 / 30,9	na 1,231 (0,745; 2,034) p = 0,4170
Placebo	150	40 / 26,7	
202			
<i>MADRS</i>			
Vortioxetin flexibel (10 mg oder 20 mg)	175	53 / 30,3	na 1,493 (0,908; 2,456) p = 0,114
Placebo	167	36 / 21,6	
CCT-003			
<i>MADRS</i>			
Vortioxetin 5 mg	119	35 / 29,4	na 1,471 (0,822; 2,635) p = 0,1939
Vortioxetin 10 mg	122	35 / 28,7	na 1,435 (0,802; 2,566) p = 0,2234
Placebo	123	27 / 22,0	
Daten basieren auf FAS, LOCF KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Asperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Rating Scale for Depression</i> FAS: <i>Full Analysis Set</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> # primäre Endpunktskala Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck			

2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014a, Takeda 2014b

In die Studien flossen je Studienarm zwischen 100 und 292 Patienten ein. Die Remissionsrate von Vortioxetin bewegte sich zwischen 21,4 % und 49,1 %.

In allen 14 relevanten Vortioxetin-Studien wurde die Remissionsrate anhand der MADRS ausgewertet. Die Definition für eine Remission war dabei in allen Studien gleich (MADRS Gesamtwertes ≤ 10 zu Studienende). Patienten in Remission wurden sowohl unter der Behandlung mit Vortioxetin in den untersuchten Dosierungen (5 mg/d, 10 mg/d, 15 mg/d, 20 mg/d) als auch unter Placebo beobachtet. Die Studien 303, 304, 315 (15 mg/d) und CCT-002 (5 mg/d) zeigten entweder geringere oder vergleichbare Remissionsraten in der Vortioxetin-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe. Die Studien 315 (20 mg/d), 316, 317, 11984A, CCT-002 (10 mg/d, 20 mg/d), 202, und CCT-003 zeigen einen numerischen Vorteil der untersuchten Vortioxetin-Dosierungen gegenüber Placebo. Die Studien 305, 11492A, 12541A, 13267A und 14122A zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit der jeweils untersuchten Vortioxetin-Dosierungen gegenüber Placebo in dem Anteil der Patienten, die eine Remission der depressiven Symptomatik gemessen mittels MADRS aufweisen.

In 6 Studien (303, 304, 305, 11492A, 11984A, 12541A) wurde die Remissionsrate zusätzlich zur MADRS-Auswertung auch anhand des HAMD₁₇ bewertet. Die Definition für eine Remission war dabei in allen Studien gleich (HAMD₁₇ Gesamtwertes ≤ 7 zu Studienende). Sowohl unter Behandlung mit Vortioxetin, in den in diesen 6 Studien untersuchten Dosierungen (5 mg/d, 10 mg/d), als auch unter Placebo zeigen Patienten eine Remission der depressiven Symptomatik. Die Studie 303 zeigt geringere Remissionsraten in der Vortioxetin-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe. Die Studie 304 zeigt einen numerischen Vorteil der untersuchten Vortioxetin-Dosierung gegenüber Placebo. Die Studien 305, 11492A, 11984A und 12541A zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit der jeweils untersuchten Vortioxetin-Dosierungen gegenüber Placebo in dem Anteil der Patienten, die eine Remission der depressiven Symptomatik gemessen mittels HAMD₁₇ aufweisen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt, zeigen die Ergebnisse der 14 relevanten Studien einen Beleg für eine substanzielle Heterogenität der Datenlage bezüglich des Behandlungseffektes. Eine meta-analytische Zusammenfassung aller 14 Studien ist gemäß G-BA Methodik nicht sinnvoll. Diese substanzielle Heterogenität wird vor allem durch regionale Faktoren verursacht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Aus diesem Grund werden im

Folgenden die Ergebnisse der europäischen Studien meta-analytisch zusammengefasst (Studie 305, 11492A, 13267A). Dabei zeigt sich keine Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=0,0\%$, $p = 0,9170$) für den Effektschätzer Relatives Risiko. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

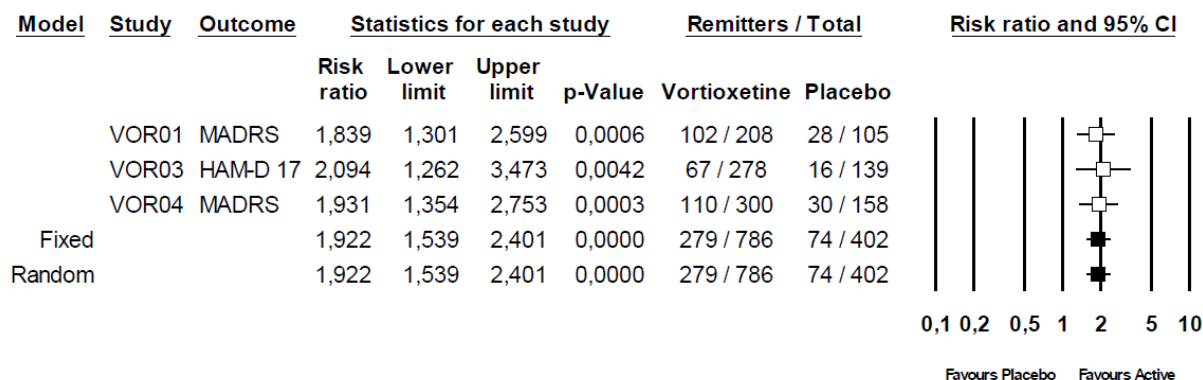


Abbildung 4-15: Meta-Analyse für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,9170$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,922; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p < 0,0001$) in dem Anteil der Patienten, die eine Remission der depressiven Symptomatik zeigen (Endpunkt Remissionsrate).

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse dieser Meta-Analyse sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-30: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt *Remissionsrate*; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,9736	2,520 \pm nz	[1,874; 3,389]	< 0,0001
Risikodifferenz	13,1 %	0,3165	0,165 \pm 0,027	[0,112; 0,218]	< 0,0001

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Remissionsrate zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo (OR 2,520, p < 0,0001; RD 0,165, p < 0,0001).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo in dem Anteil der Patienten, die eine Remission der depressiven Symptomatik unter der Behandlung zeigen (Endpunkt Remissionsrate).

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Remissionsrate auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

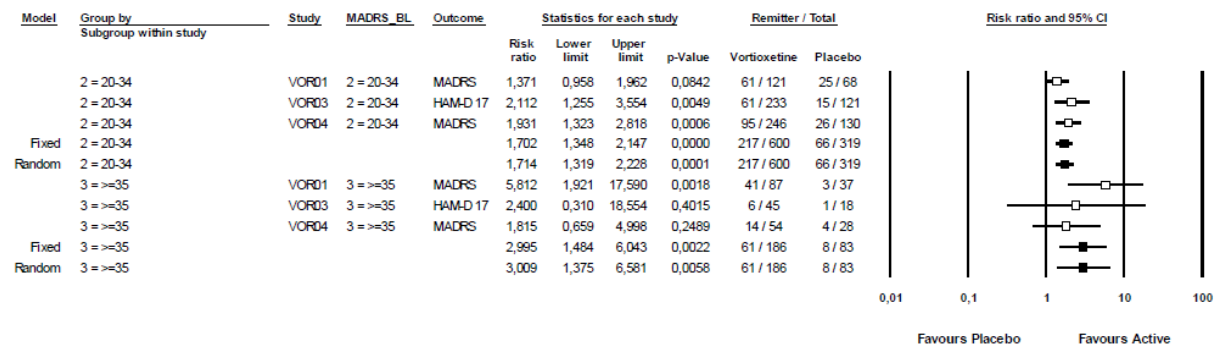


Abbildung 4-16: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - I²=19,5 %, p = 0,2887; schwere MDE - I²=15,3 %, p = 0,3071

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,714; *Random Effect Model*) bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo (p < 0,0001) in dem Anteil der Patienten, die eine Remission der depressiven Symptomatik auf die Behandlung zeigen (Endpunkt Remissionsrate).

Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (3,009, *Random Effect Model*) bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p = 0,0058$) in dem Anteil der Patienten, die eine Remission der depressiven Symptomatik auf die Behandlung zeigen (Endpunkt Remissionsrate).

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Sensitivitätsanalysen meta-analytisch berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der Analyse des Relativen Risikos bewerten zu können.

Tabelle 4-31: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Remissionsrate; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamteffekt- schätzer Teilpopulation	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,6160	2,262 ± nz	[1,631; 3,138]	< 0,0001
schwere MDE	39,4 %	0,1920	4,098 ± nz	[1,377; 12,193]	0,0112
Risikodifferenz					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,7134	0,156 ± 0,029	[0,100; 0,212]	< 0,0001
schwere MDE	81,7 %	0,0042	0,198 ± 0,104	[-0,007; 0,403]	0,0579
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu der Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio (2,262; *Random Effect Model*) als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz (0,156; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo (OR $p < 0,0001$; RR $p < 0,0001$) in dem Endpunkt Remissionsrate. Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Hauptanalyse in der Teilpopulation mittelgradige MDE.

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu der Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Odds Ratio (4,098; *Random Effect Model*) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p = 0,0112$) im Endpunkt Remissionsrate bei einem Hinweis auf unbedeutende Heterogenität der Datenlage. Der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz (0,198; *Random Effect Model*) zeigt bei einem Beleg für substantielle Heterogenität der Datenlage einen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p = 0,0579$) in diesem Endpunkt. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen und der Hauptanalyse weisen in die gleiche Richtung, wobei die Hauptanalyse und die Sensitivitätsanalyse Odds Ratio eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin

gegenüber Placebo zeigen und die Sensitivitätsanalyse Risikodifferenz einen numerischen Vorteil für Vortioxetin für den Endpunkt Remissionsrate zeigt. Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

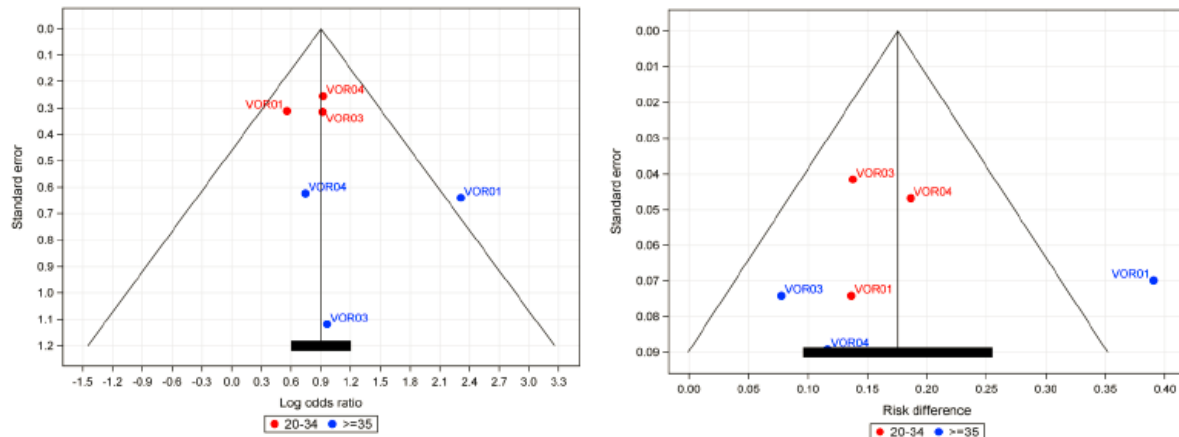


Abbildung 4-17: Funnel-Plot der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Remissionsrate (Odds Ratio, Risikodifferenz) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo –patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE (rot) - OR: $I^2=0,0\%$, $p = 0,6160$, RR: $I^2=0,0\%$, $p = 0,7134$; schwere MDE (blau) - OR: $I^2=39,4\%$, $p = 0,1920$, RR: $I^2=81,7\%$, $p = 0,0042$
[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

4.3.1.3.1.4 Veränderung des Allgemeinzustandes – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes

Studie	Operationalisierung
303	CGI-I ¹ Wert nach 6 Wochen Behandlung Der LS-Mittelwert des CGI-I Wertes in Woche 6 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der CGI-S ¹ Baselinewert als Kovariate eingesetzt.
304	CGI-I ¹ Wert nach 8 Wochen Behandlung Der LS-Mittelwert des CGI-I Wertes in Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der CGI-S ¹ Baselinewert als Kovariate eingesetzt.
305	CGI-I ¹ Wert nach 8 Wochen Behandlung Der LS-Mittelwert des CGI-I Wertes in Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der CGI-S ¹ Baselinewert als Kovariate eingesetzt.
315	CGI-I ¹ Wert nach 8 Wochen Behandlung Der LS-Mittelwert des CGI-I Wertes in Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der CGI-S ¹ Baselinewert als Kovariate eingesetzt.
316	CGI-I ¹ Wert nach 8 Wochen Behandlung Der LS-Mittelwert des CGI-I Wertes in Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der CGI-S ¹ Baselinewert als Kovariate eingesetzt.
317	CGI-I ¹ Wert nach 8 Wochen Behandlung Der LS-Mittelwert des CGI-I Wertes in Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der CGI-S ¹ Baselinewert als Kovariate eingesetzt.
11492A	CGI-I ¹ Wert nach 6 Wochen Behandlung Der LS-Mittelwert des CGI-I Wertes in Woche 6 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der CGI-S ¹ Baselinewert als Kovariate eingesetzt.
11984A	CGI-I ¹ Wert nach 8 Wochen Behandlung Der LS-Mittelwert des CGI-I Wertes in Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der CGI-S ¹ Baselinewert als Kovariate eingesetzt.
12541A	CGI-I ¹ Wert nach 8 Wochen Behandlung Der LS-Mittelwert des CGI-I Wertes in Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der CGI-S ¹ Baselinewert als Kovariate eingesetzt.
13267A	CGI-I ¹ Wert nach 8 Wochen Behandlung Der LS-Mittelwert des CGI-I Wertes in Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der CGI-S ¹ Baselinewert als Kovariate eingesetzt.
14122A	CGI-I ¹ Wert nach 8 Wochen Behandlung

	Der LS-Mittelwert des CGI-I Wertes in Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung, gruppierte Studienzentren und der CGI-S ¹ Baselinewert als feste Faktoren eingesetzt.
CCT-002	CGI-I ¹ Wert nach 8 Wochen Behandlung Der LS-Mittelwert des CGI-I Wertes in Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der CGI-S ¹ Baselinewert als Kovariate eingesetzt.
202	CGI-I ¹ Wert nach 8 Wochen Behandlung Der LS-Mittelwert des CGI-I Wertes in Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der CGI-S ¹ Baselinewert als Kovariate eingesetzt.
CCT-003	CGI-I ¹ Wert nach 8 Wochen Behandlung Der LS-Mittelwert des CGI-I Wertes in Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurde Behandlung als fester Faktor und der CGI-S ¹ Baselinewert als Kovariate eingesetzt.
¹ Die <i>Clinical Global Impressions</i> Skalen dienen der Bewertung des Erfolgs einer psychopharmakologischen Behandlung durch die Globalbeurteilung eines Arztes. Beurteilt werden unter anderem die Schwere der Erkrankung (CGI-S) und die Zustandsänderung (CGI-I). Die Zustandsänderung (CGI-I) wird im Vergleich zum Beginn der Behandlung beurteilt und auf einer 7-stufigen, bipolaren Skala kategorisiert von 1 (Zustand ist sehr viel besser) bis 7 (Zustand ist sehr viel schlechter). (CIPS 2005c).	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
304	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
315	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
316	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

317	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11492A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11984A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12541A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
13267A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
14122A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CCT-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
202	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CCT-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 303

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des Allgemeinzustandes wird für Studie 303 als niedrig eingestuft.

Studie 304

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt. Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des Allgemeinzustandes wird für Studie 304 als niedrig eingestuft.

Studie 305

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des Allgemeinzustandes wird für Studie 305 als niedrig eingestuft.

Studie 315

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des Allgemeinzustandes wird für Studie 315 als niedrig eingestuft.

Studie 316

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des Allgemeinzustandes wird für Studie 316 als niedrig eingestuft.

Studie 317

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In Übereinstimmung mit CPMP/ICH/363/96 (Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials) wurden 26 Patienten eines Studienzentrums (Zentrum 7070) aufgrund von schwerwiegenden GCP Verstößen (einschließlich potentieller Fälschung von Originaldaten) nicht für Wirksamkeitsanalysen herangezogen. Dieser Sachverhalt erklärt und berechtigt den großen Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist daher adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des Allgemeinzustandes wird für Studie 317 als niedrig eingestuft.

Studie 11492A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des

Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des Allgemeinzustandes wird für Studie 11492A als niedrig eingestuft.

Studie 11984A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des Allgemeinzustandes wird für Studie 11984A als niedrig eingestuft.

Studie 12541A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des Allgemeinzustandes wird für Studie 12541A als niedrig eingestuft.

Studie 13267A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des Allgemeinzustandes wird für Studie 13267A als niedrig eingestuft.

Studie 14122A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des Allgemeinzustandes wird für Studie 14122A als niedrig eingestuft.

Studie CCT-002

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des

Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des Allgemeinzustandes wird für Studie CCT-002 als niedrig eingestuft.

Studie 202

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat, da die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten sinnvoll angelegt wurde (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des Allgemeinzustandes wird für Studie 202 als niedrig eingestuft.

Studie CCT-003

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des Allgemeinzustandes wird für Studie CCT-003 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	Baseline n	Studienende n	Studienende Adjustierter CGI-I Wert LS-Mittelwert ± SE	Vortioxetin vs. Placebo LS-Mittelwert Differenz ± SE [95 % KI] p-Wert
303				
Vortioxetin 5 mg	292	292	2,57 ± 0,075	-0,04 ± 0,103 [-0,24; 0,16] p = 0,688
Placebo	286	286	2,61 ± 0,076	
304				
Vortioxetin 5 mg	153	153	2,63 ± 0,095	-0,16 ± 0,134 [-0,42; 0,10] p = 0,230
Placebo	149	149	2,79 ± 0,098	
305				
Vortioxetin 5 mg	139	139	2,45 ± 0,096	-0,48 ± 0,130 [-0,74; -0,23] p < 0,001
Vortioxetin 10 mg	139	139	2,41 ± 0,095	-0,52 ± 0,131 [-0,78; -0,27] p < 0,001
Placebo	139	139	2,93 ± 0,096	
315				
Vortioxetin 15 mg	145	145	2,70 ± 0,099	-0,06 ± 0,135 [-0,32; 0,21] p = 0,667
Vortioxetin 20 mg	147	147	2,63 ± 0,097	-0,13 ± 0,135 [-0,40; 0,13] p = 0,331
Placebo	153	153	2,76 ± 0,096	
316				
Vortioxetin 10 mg	154	154	2,80 ± 0,090	-0,11 ± 0,125 [-0,35; 0,14] p = 0,380
Vortioxetin 20 mg	148	148	2,67 ± 0,093	-0,23 ± 0,126

Studie Behandlungsarm	Baseline n	Studienende n	Studienende Adjustierter CGI-I Wert LS-Mittelwert ± SE	Vortioxetin vs. Placebo LS-Mittelwert Differenz ± SE [95 % KI] p-Wert
Placebo	155	155	2,90 ± 0,090	[-0,48; 0,02] p = 0,069
317				
Vortioxetin 10 mg	143	143	2,63 ± 0,107	-0,14 ± 0,148 [-0,43; 0,15] p = 0,341
Vortioxetin 15 mg	142	142	2,70 ± 0,108	-0,07 ± 0,148 [-0,36; 0,22] p = 0,638
Placebo	149	149	2,77 ± 0,104	
11492A				
Vortioxetin 5 mg	108	108	2,05 ± 0,12	-0,58 ± 0,16 [-0,90; -0,27] p = 0,0003
Vortioxetin 10 mg	100	100	2,04 ± 0,12	-0,60 ± 0,16 [-0,92; -0,27] p = 0,0003
Placebo	105	105	2,64 ± 0,12	
11984A				
Vortioxetin 5 mg	154	154	2,32 ± 0,10	-0,20 ± 0,14 [-0,47; 0,07] p = 0,1436
Vortioxetin 10 mg	151	151	2,35 ± 0,10	-0,17 ± 0,14 [-0,44; 0,10] p = 0,2114
Placebo	145	145	2,52 ± 0,10	
12541A				
Vortioxetin 5 mg	155	155	2,35 ± 0,09	-0,56 ± 0,13 [-0,82; -0,31] p < 0,0001
Placebo	145	145	2,91 ± 0,10	

13267A				
Vortioxetin 15 mg	149	149	2,42 ± 0,10	-0,53 ± 0,13 [-0,78; -0,28] p < 0,0001
Vortioxetin 20 mg	151	151	2,17 ± 0,10	-0,78 ± 0,13 [-1,03; -0,53] p < 0,0001
Placebo	158	158	2,95 ± 0,09	
14122A				
Vortioxetin 10 mg	193	193	2,31 ± 0,08	-0,66 ± 0,11 [-0,87; -0,45] p < 0,0001
Vortioxetin 20 mg	204	204	2,13 ± 0,08	-0,83 ± 0,11 [-1,04; -0,62] p < 0,0001
Placebo	194	194	2,97 ± 0,08	
CCT-002				
Vortioxetin 5 mg	144	142	2,39 ± 0,10	-0,22 ± 0,12 [-0,46; 0,02] p = 0,0663
Vortioxetin 10 mg	147	147	2,32 ± 0,09	-0,30 ± 0,12 [-0,53; -0,06] p = 0,0136
Vortioxetin 20 mg	149	149	2,41 ± 0,09	-0,21 ± 0,12 [-0,44; 0,03] p = 0,0874
Placebo	151	150	2,62 ± 0,09	
202				
Vortioxetin flexibel (10 mg oder 20 mg)	175	175	2,429 ± 0,0877	-0,278 ± 0,1230 [-0,520; -0,037] p = 0,024
Placebo	167	167	2,707 ± 0,0897	
CCT-003				
Vortioxetin 5 mg	119	119	2,44 ± 0,100	-0,22 ± 0,141 [-0,495; 0,059] p = 0,1229
Vortioxetin 10 mg	122	122	2,57 ± 0,099	-0,09 ± 0,140

				[-0,366; 0,183] p = 0,5135
Placebo	124	123	2,66 ± 0,099	
Daten basieren auf FAS, LOCF				
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten				
CGI-I: <i>Clinical Global Impression - Improvement</i>				
FAS: <i>Full Analysis Set</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>				
Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014a, Takeda 2014b				

Für die Auswertung des Endpunktes Veränderung des Allgemeinzustandes wurde der Parameter Zustandsänderung des Erhebungsinstrumentes CGI (CGI-I) verwendet. Der CGI-I wurde in allen 14 Studien erhoben. In den Studien flossen je Behandlungsarm zwischen 100 und 292 Patienten in die Auswertung ein. In allen Behandlungsarmen der 14 Studien lag nach 6 Wochen bzw. 8 Wochen Behandlung die Einschätzung der allgemeinen Zustandsänderung zwischen den Werten 2 und 3, d.h. zwischen der „Zustand ist viel besser“ und der „Zustand ist nur wenig besser“. In allen Studien wurde der Allgemeinzustand nach der Behandlung mit Vortioxetin besser eingeschätzt als nach der Behandlung mit Placebo. 7 Studien (305, 11492A, 12541A, 13267A, 14122A, CCT-002 (10 mg/d), 202) zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit der untersuchten Vortioxetin-Dosierungen gegenüber Placebo in der Verbesserung des Allgemeinzustandes gemessen mittels CGI-I.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt, zeigen die Ergebnisse der 14 relevanten Studien einen Beleg für eine substanzielle Heterogenität der Datenlage bezüglich des Behandlungseffektes. Eine meta-analytische Zusammenfassung aller 14 Studien ist gemäß G-BA Methodik nicht sinnvoll. Diese substanzielle Heterogenität wird vor allem durch regionale Faktoren verursacht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Aus diesem Grund werden im Folgenden die Ergebnisse der europäischen Studien meta-analytisch zusammengefasst (Studie 305, 11492A, 13267A). Dabei zeigt sich keine Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=0,0\%$, $p=0,7507$). Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

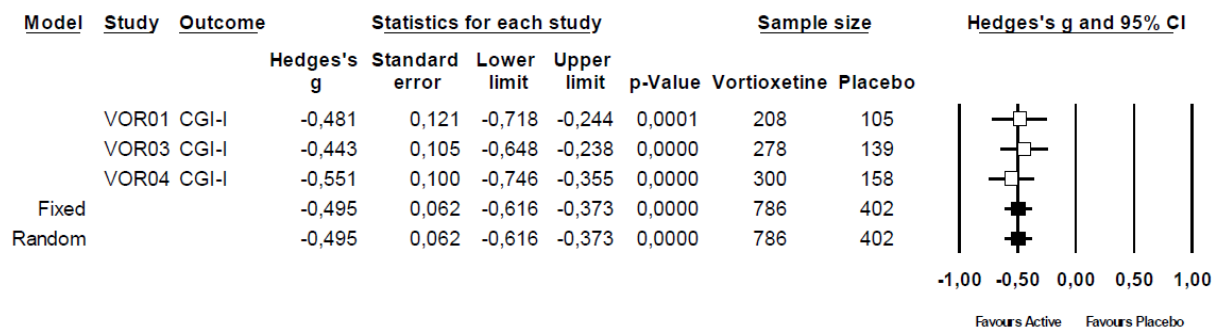


Abbildung 4-18: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,7507$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,495; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p < 0,0001$) in der Verbesserung des Allgemeinzustandes (Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes).

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse dieser Meta-Analyse sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes bewerten zu können, wurde eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der MMRM/OC-Studienergebnisse durchgeführt. Die Studienergebnisse zeigen einen Hinweis auf eine moderate Heterogenität ($I^2=45,1\%$, $p = 0,1620$). Die Studienergebnisse sind gemäß GB-A Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

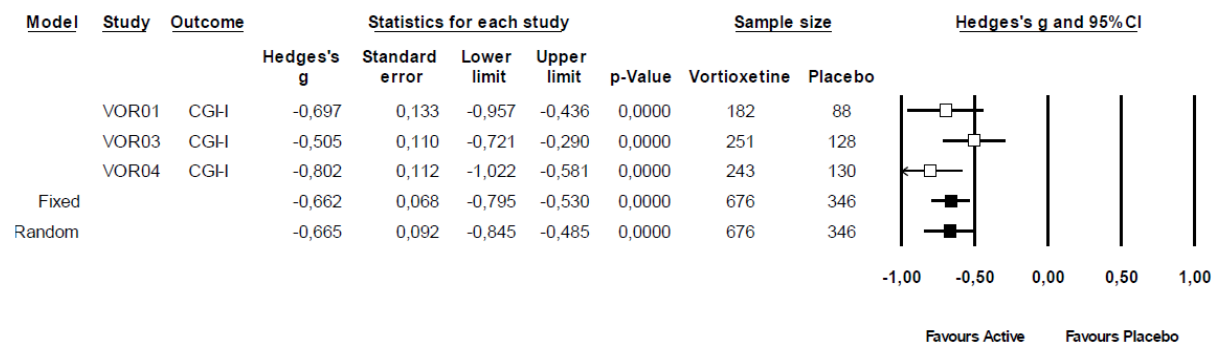


Abbildung 4-19: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC-Daten) für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=45,1\%$, $p = 0,1620$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Bei der durchgeführten Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,665; *Random Effect Model*) bei einem Hinweis auf moderate Heterogenität der Datenlage eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung des Allgemeinzustandes unter Vortioxetin im Vergleich zu Placebo ($p < 0,0001$). Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

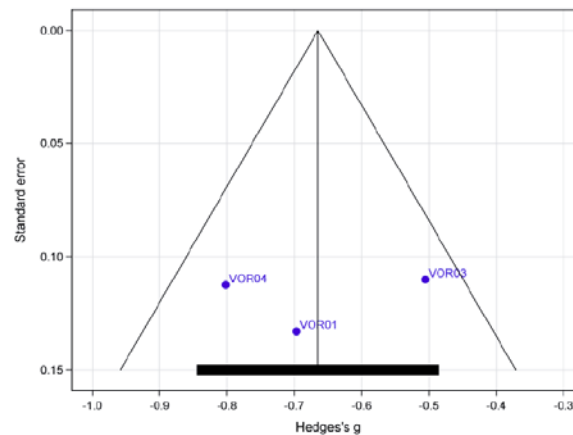


Abbildung 4-20: Funnel-Plot der Sensitivitätsanalyse MMRM/OC für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation Heterogenität: $I^2 = 45,1 \%$, $p = 0,1620$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt somit das Ergebnis der Primäranalyse, die eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo in der Verbesserung des Allgemeinzustandes zeigt (Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes).

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

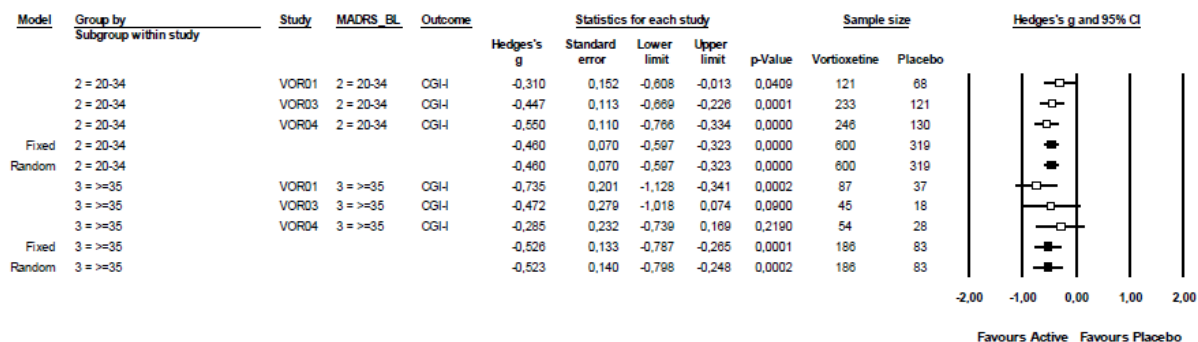


Abbildung 4-21: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=0,0\%$, $p=0,4374$; schwere MDE - $I^2=9,1\%$, $p=0,3328$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,460; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p < 0,0001$) in der Verbesserung des Allgemeinzustandes (Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes).

Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,523; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p=0,0002$) in der Verbesserung des Allgemeinzustandes (Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes).

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden Sensitivitätsanalysen auf Basis der MMRM/OC-Daten berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der ANCOVA/LOCF-Analysen bewerten zu können.

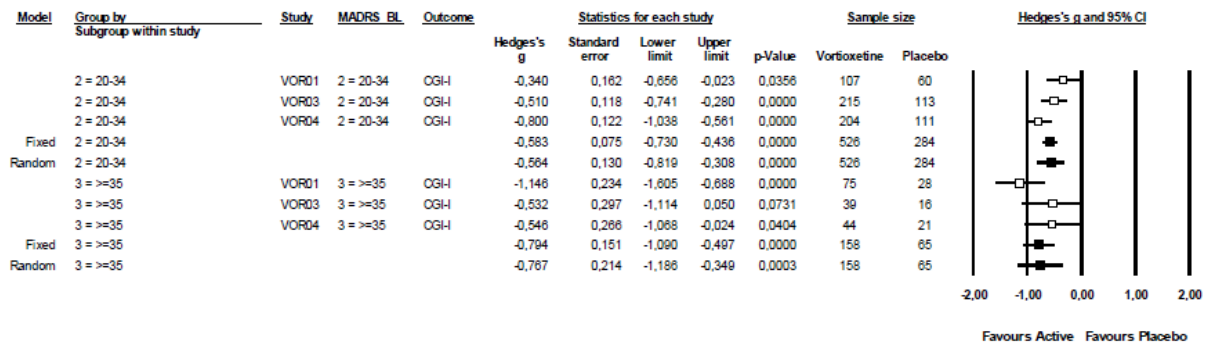


Abbildung 4-22: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=65,5\%$, $p = 0,0549$; schwere MDE - $I^2=48,9\%$, $p = 0,1414$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Teilpopulationen für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (*Random Effect Model*) sowohl bei der mittelgradigen MDE (-0,564) als auch bei der schweren MDE (-0,767) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,0003$). Die Datenlage zeigt dabei für die Teilpopulation mittelgradige MDE einen Hinweis auf substantielle Heterogenität und für die Teilpopulation schwere MDE einen Hinweis auf moderate Heterogenität. Dieser Hinweis auf eine Heterogenität wurde durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

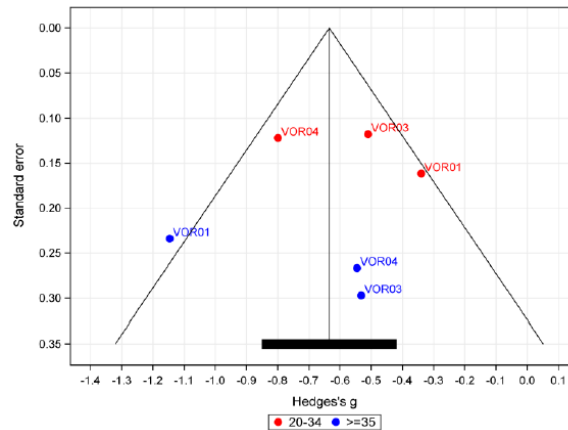


Abbildung 4-23: Funnel-Plot der Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE (rot) - $I^2=65,5\%$, $p = 0,0549$; schwere MDE (blau) - $I^2=48,9\%$, $p = 0,1414$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigt die Sensitivitätsanalyse das Ergebnis der jeweiligen Hauptanalyse der Teilpopulation, die eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo in der Verbesserung des Allgemeinzustandes zeigt (Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes).

4.3.1.3.1.5 Veränderung der kognitiven Fähigkeiten – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten

Studie	Operationalisierung
303	Veränderung des HAMD ^{1#} Einzelsymptoms 8 von Baseline nach 6 Wochen Behandlung, Veränderung des MADRS ² Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 6 Wochen Behandlung Die jeweilige Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 6 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes als Kovariate eingesetzt.
304	Veränderung des HAMD ^{1#} Einzelsymptoms 8 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung, Veränderung des MADRS ² Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung Die jeweilige Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes als Kovariate eingesetzt.
305	Veränderung des HAMD ^{1#} Einzelsymptoms 8 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung, Veränderung des MADRS ² Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung Die jeweilige Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes als Kovariate eingesetzt.
315	Veränderung des MADRS ² Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung Die Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der MADRS-Baselinerwert als Kovariate eingesetzt.
316	Veränderung des MADRS ² Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung Die Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der MADRS-Baselinerwert als Kovariate eingesetzt.
317	Veränderung des MADRS ² Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung Die Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der MADRS-Baselinerwert als Kovariate eingesetzt.
11492A	Veränderung des HAMD ¹ Einzelsymptoms 8 von Baseline nach 6 Wochen Behandlung, Veränderung des MADRS ^{2#} Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 6 Wochen Behandlung Die jeweilige Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 6 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes als Kovariate eingesetzt.
11984A	Veränderung des HAMD ¹ Einzelsymptoms 8 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung, Veränderung des MADRS ^{2#} Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung Die jeweilige Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes als Kovariate eingesetzt.
12541A	Veränderung des HAMD ^{1#} Einzelsymptoms 8 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung,

	Veränderung des MADRS ² Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung Die jeweilige Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes als Kovariate eingesetzt.
13267A	Veränderung des MADRS ² Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung Die Veränderung des Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der MADRS-Baselinerwert als Kovariate eingesetzt.
14122A	Veränderung des MADRS ² Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung Die Veränderung des Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der OC-Daten mittels Mixed Model Repeated Measures (MMRM) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung, gruppierte Studienzentren und der MADRS-Baselinerwert als feste Faktoren eingesetzt.
CCT-002	Veränderung des MADRS ² Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung Die Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als fester Faktor und der MADRS-Baselinerwert als Kovariate eingesetzt.
202	Veränderung des MADRS ² Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung Die Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und gruppierte Studienzentren als feste Faktoren und der MADRS-Baselinerwert als Kovariate eingesetzt.
CCT-003	Veränderung des HAMD ¹ Einzelsymptoms 8 von Baseline nach 6 Wochen Behandlung, Veränderung des MADRS ^{2#} Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 6 Wochen Behandlung Die jeweilige Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurde Behandlung als fester Faktor und der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes als Kovariate eingesetzt.
¹ HAMD – ist eine Fremdbeurteilungsskala mit 17, 21 oder 24 Einzelsymptomen zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression. Das Einzelsymptom 8 „Depressive Hemmung“ wird mit Verlangsamung von Denken und Sprache, Konzentrationsschwäche und reduzierte Motorik detaillierter beschrieben und wird auf einer 5-stufigen Skala von 0 (Sprache und Denken normal) bis 4 (Ausgeprägter Stupor) beurteilt (CIPS 2005a). ² MADRS – ist eine Fremdbeurteilungsskala mit zehn Einzelsymptomen zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression. Die Einzelsymptome werden auf einer 7-stufigen Skala von 0 (keine Symptome) bis 6 (schwerwiegende Symptome) beurteilt. Das Einzelsymptom „Konzentrationsschwierigkeiten“ wird mit „beinhaltet Schwierigkeiten der Konzentration, angefangen vom einfachen Sammeln der eigenen Gedanken bis zum völligen Verlust der Konzentrationsfähigkeit“ detaillierter beschrieben. Auf der 7-stufigen Skala werden für die Beurteilung von 0 (Keine Konzentrationsschwierigkeiten) bis 6 (Nicht in der Lage ohne Schwierigkeiten zu lesen oder ein Gespräch zu führen) sowohl Stärke und Häufigkeit als auch Ausmaß der Unfähigkeit zur Konzentration berücksichtigt (CIPS 2005b). # primäre Endpunktskala	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
304	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
315	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
316	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
317	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11492A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11984A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12541A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
13267A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
14122A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CCT-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
202	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CCT-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 303

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wird für Studie 303 als niedrig eingestuft.

Studie 304

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt. Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wird für Studie 304 als niedrig eingestuft.

Studie 305

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wird für Studie 305 als niedrig eingestuft.

Studie 315

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wird für Studie 315 als niedrig eingestuft.

Studie 316

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wird für Studie 316 als niedrig eingestuft.

Studie 317

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In Übereinstimmung mit CPMP/ICH/363/96 (Note for Guidance on

Statistical Principles for Clinical Trials) wurden 26 Patienten eines Studienzentrums (Zentrum 7070) aufgrund von schwerwiegenden GCP Verstößen (einschließlich potentieller Fälschung von Originaldaten) nicht für Wirksamkeitsanalysen herangezogen. Dieser Sachverhalt erklärt und berechtigt den großen Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist daher adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wird für Studie 317 als niedrig eingestuft.

Studie 11492A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wird für Studie 11492A als niedrig eingestuft.

Studie 11984A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wird für Studie 11984A als niedrig eingestuft.

Studie 12541A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wird für Studie 12541A als niedrig eingestuft.

Studie 13267A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wird für Studie 13267A als niedrig eingestuft.

Studie 14122A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wird für Studie 14122A als niedrig eingestuft.

Studie CCT-002

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wird für Studie CCT-002 als niedrig eingestuft.

Studie 202

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat, da die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten sinnvoll angelegt wurde (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wird für Studie 202 als niedrig eingestuft.

Studie CCT-003

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wird für Studie CCT-003 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Erhebungs- instrument Behandlung- sarm	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung von Baseline zu Studienende LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert
303						
<i>HAMD</i> [#] Einzelsymptom 8						
Vortioxetin 5 mg	292	1,3 ± 0,83	292	0,6 ± 0,70	-0,74 ± 0,040	-0,02 ± 0,055 [-0,13; 0,08] p = 0,670
Placebo	286	1,3 ± 0,78	286	0,6 ± 0,74	-0,71 ± 0,041	
<i>MADRS</i> Einzelsymptom 6						
Vortioxetin 5 mg	292	3,8 ± 0,73	292	2,2 ± 1,58	-1,67 ± 0,094	-0,09 ± 0,128 [-0,34; 0,17] p = 0,503
Placebo	286	3,8 ± 0,85	286	2,3 ± 1,58	-1,58 ± 0,095	
304						
<i>HAMD</i> [#] Einzelsymptom 8						
Vortioxetin 5 mg	153	1,0 ± 0,73	153	0,5 ± 0,67	-0,44 ± 0,048	0,02 ± 0,067 [-0,11; 0,15] p = 0,805
Placebo	149	0,9 ± 0,74	149	0,5 ± 0,70	-0,45 ± 0,049	
<i>MADRS</i> Einzelsymptom 6						
Vortioxetin 5 mg	153	3,4 ± 0,96	153	2,2 ± 1,43	-1,19 ± 0,116	0,02 ± 0,163 [-0,30; 0,34] p = 0,884
Placebo	149	3,4 ± 1,03	149	2,2 ± 1,51	-1,21 ± 0,119	
305						
<i>HAMD</i> [#] Einzelsymptom 8						
Vortioxetin 5 mg	139	1,6 ± 0,79	139	0,8 ± 0,77	-0,78 ± 0,057	-0,24 ± 0,079 [-0,40; -0,09] p = 0,002
Vortioxetin	139	1,6 ± 0,74	139	0,7 ± 0,79	-0,89 ± 0,057	-0,36 ± 0,078

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlung- sarm	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung von Baseline zu Studienende LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert
10 mg						[-0,51; -0,20] p < 0,001
Placebo	139	1,4 ± 0,77	139	1,0 ± 0,81	-0,53 ± 0,057	
<i>MADRS Einzelsymptom 6</i>						
Vortioxetin 5 mg	139	3,7 ± 0,88	139	2,2 ± 1,17	-1,47 ± 0,097	-0,42 ± 0,133 [-0,68; -0,15] p = 0,002
Vortioxetin 10 mg	139	3,7 ± 0,79	139	2,2 ± 1,24	-1,53 ± 0,097	-0,47 ± 0,133 [-0,74; -0,21] p < 0,001
Placebo	139	3,6 ± 0,78	139	2,6 ± 1,24	-1,05 ± 0,097	
315						
<i>MADRS Einzelsymptom 6</i>						
Vortioxetin 15 mg	145	3,7 ± 0,94	145	2,1 ± 1,67	-1,55 ± 0,128	-0,30 ± 0,176 [-0,64; 0,05] p = 0,093
Vortioxetin 20 mg	147	3,7 ± 0,90	147	2,1 ± 1,54	-1,57 ± 0,126	-0,32 ± 0,175 [-0,66; 0,03] p = 0,069
Placebo	153	3,6 ± 0,91	153	2,4 ± 1,56	-1,25 ± 0,124	
316						
<i>MADRS Einzelsymptom 6</i>						
Vortioxetin 10 mg	154	3,7 ± 0,81	154	2,4 ± 1,62	-1,34 ± 0,124	-0,09 ± 0,172 [-0,43; 0,24] p = 0,582
Vortioxetin 20 mg	148	3,8 ± 0,75	148	2,2 ± 1,59	-1,58 ± 0,128	-0,34 ± 0,175 [-0,68; 0,01] p = 0,055
Placebo	155	3,5 ± 1,05	155	2,4 ± 1,64	-1,25 ± 0,124	
317						
<i>MADRS Einzelsymptom 6</i>						
Vortioxetin 10 mg	143	3,7 ± 1,06	143	2,2 ± 1,79	-1,51 ± 0,148	0,01 ± 0,204 [-0,39; 0,41] p = 0,959

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlung- sarm	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung von Baseline zu Studienende LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert
Vortioxetin 15 mg	142	3,7 ± 1,12	142	2,1 ± 1,73	-1,60 ± 0,148	-0,09 ± 0,204 [-0,49; 0,31] p = 0,668
Placebo	149	3,6 ± 1,05	149	2,1 ± 1,76	-1,52 ± 0,144	
11492A						
<i>HAMD Einzelsymptom 8</i>						
Vortioxetin 5 mg	108	na	108	na	-0,99 ± 0,06	-0,33 ± 0,08 [-0,48; -0,17] p < 0,0001
Vortioxetin 10 mg	100	na	100	na	-0,98 ± 0,06	-0,32 ± 0,08 [-0,48; -0,15] p = 0,0001
Placebo	105	na	105	na	-0,67 ± 0,06	
<i>MADRS[#] Einzelsymptom 6</i>						
Vortioxetin 5 mg	108	na	108	na	-2,00 ± 0,13	-0,43 ± 0,17 [-0,77; -0,10] p = 0,0121
Vortioxetin 10 mg	100	na	100	na	-1,78 ± 0,13	-0,21 ± 0,18 [-0,56; 0,13] p = 0,2230
Placebo	105	na	105	na	-1,57 ± 0,13	
11984A						
<i>HAMD Einzelsymptom 8</i>						
Vortioxetin 5 mg	155	na	155	na	-0,82 ± 0,05	-0,14 ± 0,07 [-0,28; 0,01] p = 0,0611
Vortioxetin 10 mg	151	na	151	na	-0,81 ± 0,05	-0,12 ± 0,07 [-0,27; 0,02] p = 0,0918
Placebo	145	na	145	na	-0,68 ± 0,05	
<i>MADRS[#] Einzelsymptom 6</i>						
Vortioxetin 5 mg	155	na	155	na	-1,78 ± 0,10	-0,11 ± 0,14 [-0,38; 0,16] p = 0,4180

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlung- sarm	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung von Baseline zu Studienende LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert
Vortioxetin 10 mg	151	na	151	na	-1,67 ± 0,10	-0,00 ± 0,14 [-0,28; 0,27] p = 0,9729
Placebo	145	na	145	na	-1,67 ± 0,10	
12541A						
<i>HAMD#</i> Einzelsymptom 8						
Vortioxetin 5 mg	155	na	155	na	-0,65 ± 0,05	-0,15 ± 0,07 [-0,28; -0,02] p = 0,0259
Placebo	145	na	145	na	-0,50 ± 0,05	
<i>MADRS</i> Einzelsymptom 6						
Vortioxetin 5 mg	155	na	155	na	-1,48 ± 0,11	-0,33 ± 0,15 [-0,62; -0,04] p = 0,0262
Placebo	145	na	145	na	-1,16 ± 0,11	
13267A						
<i>MADRS</i> Einzelsymptom 6						
Vortioxetin 15 mg	149	3,58 ± na	149	na	-1,45 ± 0,11	-0,36 ± 0,14 [-0,64; -0,08] p = 0,0107
Vortioxetin 20 mg	151	3,56 ± na	151	na	-1,53 ± 0,11	-0,44 ± 0,14 [-0,72; -0,16] p = 0,0020
Placebo	158	3,64 ± na	158	na	-1,09 ± 0,10	
14122A						
<i>MADRS</i> Einzelsymptom 6						
Vortioxetin 10 mg	193	3,84 ± na	174	na	-1,53 ± 0,09	-0,48 ± 0,13 [-0,73; -0,22] p = 0,0003
Vortioxetin 20 mg	204	3,83 ± na	181	na	-1,77 ± 0,09	-0,71 ± 0,13 [-0,96; -0,46] p < 0,0001
Placebo	194	3,80 ± na	165	na	-1,06 ± 0,09	

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlung- sarm	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung von Baseline zu Studienende LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert
CCT-002						
<i>MADRS Einzelsymptom 6</i>					<i>LS-Mittelwert ± SD</i>	
Vortioxetin 5 mg	144	3,8 ± 0,80	142	2,3 ± 1,36	-1,5 ± 1,45	0,1 ± na [-0,24; 0,41] na
Vortioxetin 10 mg	147	3,8 ± 0,82	148	2,3 ± 1,34		
			147		-1,6 ± 1,38	0,0 ± na [-0,29; 0,35] na
Vortioxetin 20 mg	149	3,8 ± 0,75	150	2,1 ± 1,42		
			149		-1,7 ± 1,43	-0,1 ± na [-0,44; 0,20] na
Placebo	151	3,8 ± 0,80	150	2,2 ± 1,30	-1,6 ± 1,39	
202						
<i>MADRS Einzelsymptom 6</i>						
Vortioxetin 10 mg oder 20 mg	175	4,1 ± 0,60	175	2,3 ± 1,35	-1,8 ± 0,10	-0,4 ± 0,14 [-0,7; -0,1] p = 0,003
Placebo	167	4,2 ± 0,61	167	2,7 ± 1,33	-1,3 ± 0,10	
CCT-003						
<i>HAMD Einzelsymptom 8</i>					<i>LS-Mittelwert ± SD</i>	
Vortioxetin 5 mg	119	1,0 ± 0,71	119	0,6 ± 0,66	-0,4 ± 0,65	0,1 ± na [-0,08; 0,23] na
Vortioxetin 10 mg	122	1,1 ± 0,68	121	0,5 ± 0,62	-0,6 ± 0,65	-0,1 ± na [-0,26; 0,05] na
Placebo	124	1,1 ± 0,70	122	0,6 ± 0,70	-0,5 ± 0,58	
<i>MADRS[#] Einzelsymptom 6</i>					<i>LS-Mittelwert ± SD</i>	

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlung- sarm	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung von Baseline zu Studienende LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert
Vortioxetin 5 mg	119	3,8 ± 1,19	119	2,2 ± 1,49	-1,6 ± 1,60	-0,1 ± na [-0,47; 0,28] na
Vortioxetin 10 mg	122	3,9 ± 1,00	122	2,2 ± 1,43	-1,7 ± 1,52	-0,1 ± na [-0,49; 0,25] na
Placebo	124	4,0 ± 0,82	123	2,4 ± 1,43	-1,6 ± 1,38	

Daten basieren auf FAS
SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo
n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben
MADRS: *Montgomery Asperg Depression Rating Scale*, HAMD: *Hamilton Depression Scale*
FAS: *Full Analysis Set*
primäre Endpunktskala
Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014a, Takeda 2014b

Für die Auswertung des Endpunkts Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wurde das Einzelsymptom 8 „Depressive Hemmung“ des Erhebungsinstrumentes HAMD_{21/24} und das Einzelsymptom 6 „Konzentrationsschwierigkeiten“ des Erhebungsinstrumentes MADRS verwendet. In den Studien flossen je Behandlungsarm zwischen 100 und 292 Patienten in die Auswertung ein. Die Baseline Werte der herangezogenen Einzelsymptome waren in 11 der 14 Studien zwischen den Behandlungsarmen Vortioxetin und Placebo vergleichbar. Für 3 Studien (11492A, 11984A, 12541A) liegen keine Angaben zu den Baseline Werten der Einzelsymptome vor.

Das Einzelsymptom 8 „Depressive Hemmung“ des Erhebungsinstrumentes HAMD_{21/24} wurde in 7 (303, 304, 305, 11492A, 11984A, 12541A, CCT-003) der 14 relevanten Studien ausgewertet. Sowohl unter der Behandlung mit Vortioxetin, in den in diesen 7 Studien untersuchten Dosierungen (5 mg/d, 10 mg/d), als auch unter Placebo verbesserten sich nach 6 Wochen bzw. 8 Wochen Behandlung die kognitiven Fähigkeiten. Die Studien 303 und 11984A zeigen dabei einen numerischen Vorteil der untersuchten Vortioxetin-Dosierungen gegenüber Placebo. Die Studien 305, 11492A und 12541A zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit der jeweils untersuchten Vortioxetin-Dosierungen gegenüber Placebo in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten gemessen mittels Einzelsymptom 8 des Erhebungsinstrumentes HAMD_{21/24}.

Das Einzelsymptom 6 „Konzentrationsschwierigkeiten“ des Erhebungsinstrumentes MADRS wurde in allen 14 relevanten Studien erhoben. Sowohl unter der Behandlung mit Vortioxetin in den untersuchten Dosierungen (5 mg/d, 10 mg/d, 15 mg/d, 20 mg/d) als auch unter Placebo verbesserten sich nach 6 Wochen bzw. 8 Wochen Behandlung die kognitiven Fähigkeiten. Die Studien 303, 315, 316, 317 (15mg/d), 11492A (10mg/d) und 11984A (5mg/d) zeigen einen numerischen Vorteil der untersuchten Vortioxetin-Dosierungen gegenüber Placebo. Die Studien 305, 11492A (5mg/d), 12541A, 13267A, 14122A und 202 zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit der jeweils untersuchten Vortioxetin-Dosierungen gegenüber Placebo in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten gemessen mittels Einzelsymptom 6 des Erhebungsinstrumentes MADRS.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt, zeigen die Ergebnisse der 14 relevanten Studien einen Beleg für eine substantielle Heterogenität der Datenlage bezüglich des Behandlungseffektes. Eine meta-analytische Zusammenfassung aller 14 Studien ist gemäß G-BA Methodik nicht sinnvoll. Diese substantielle Heterogenität wird vor allem durch regionale Faktoren verursacht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Aus diesem Grund werden im Folgenden die Ergebnisse der europäischen Studien meta-analytisch zusammengefasst (Studie 305, 11492A, 13267A). Dabei zeigt sich keine Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=6,6\%$, $p=0,3429$). Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

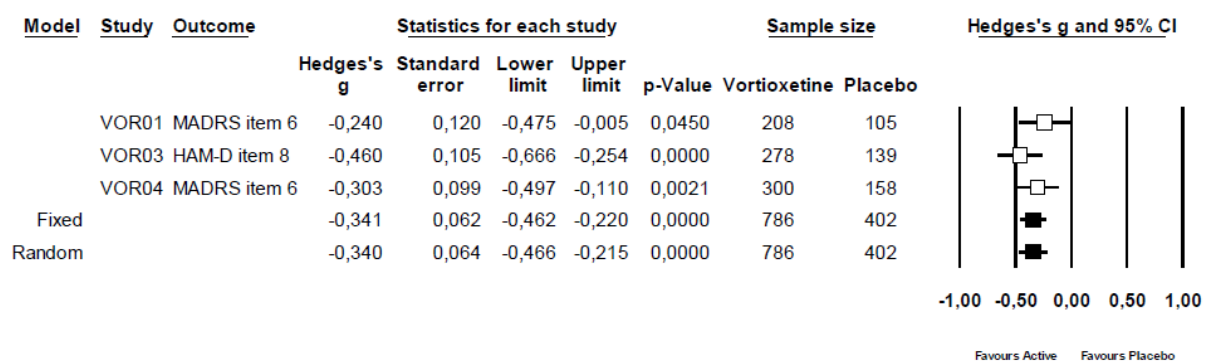


Abbildung 4-24: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=6,6\%$, $p=0,3429$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,340; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p < 0,0001$) in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten (Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten).

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse dieser Meta-Analyse sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten bewerten zu können, wurde eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der MMRM/OC-Studienergebnisse durchgeführt. Da für die Studien 11492A und 13267A keine OC-Daten für das Einzelsymptom der relevanten primären Endpunktskala (MADRS Einzelsymptom 6) vorlagen, wurde die Sensitivitätsanalyse auf Basis der Studienergebnisse der Studie 305 berechnet. Die Studienergebnisse sind homogen ($I^2=0,0$ %, $p=1,0000$).

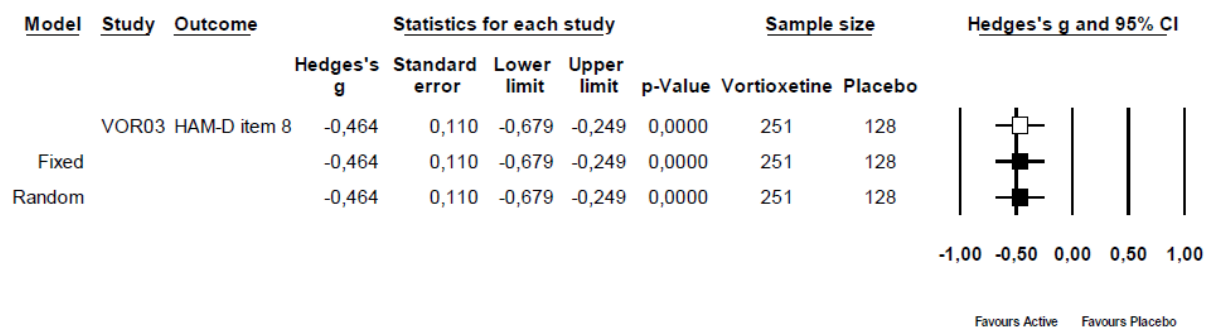


Abbildung 4-25: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=0,0$ %, $p=1,0000$; [VOR03 = 305]

Bei der durchgeführten Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,464; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten unter Vortioxetin im Vergleich zu Placebo ($p < 0,0001$).

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt somit das Ergebnis der Primäranalyse, die eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten zeigt (Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten).

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

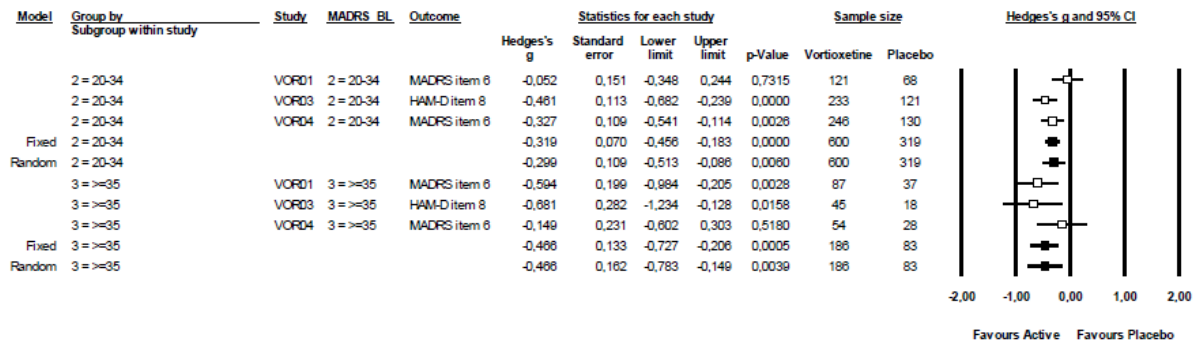


Abbildung 4-26: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Vortioxetin versus Placebo –patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=57,5\%$, $p = 0,0952$; schwere MDE - $I^2=30,4\%$, $p = 0,2375$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,299; *Random Effect Model*) bei einem Hinweis auf moderate Heterogenität der Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p = 0,0060$) in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten (Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten).

Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,466; *Random Effect Model*) bei fehlendem Hinweis auf Heterogenität der Datenlage ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p = 0,0039$) in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten (Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten).

Die Datenlage weist auf eine Heterogenität in der Teilpopulation mittelgradige MDE hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

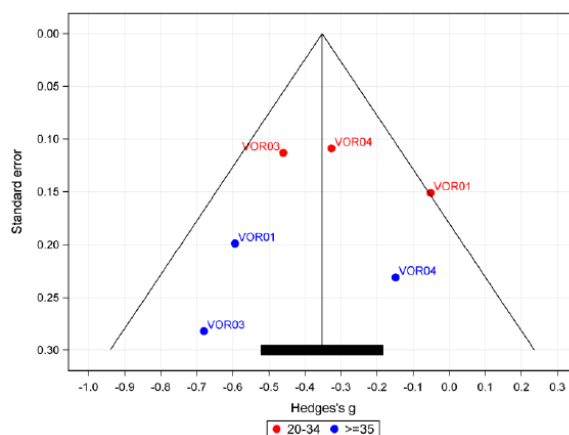


Abbildung 4-27: Funnel-Plot der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE (rot) - $I^2=57,5 \%$, $p = 0,0952$; schwere MDE (blau) - $I^2=30,4 \%$, $p = 0,2375$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden Sensitivitätsanalysen auf Basis der MMRM/OC-Daten berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der ANCOVA/LOCF-Analysen bewerten zu können.

Model	Group by Subgroup within study	Study	MADRS BL	Outcome	Statistics for each study					Sample size		Hedges's g and 95% CI
					Hedges's g	Standard error	Lower limit	Upper limit	p-Value	Vortioxetine	Placebo	
Fixed	2 = 20-34	VOR01	2 = 20-34	MADRS item 6	-0,017	0,161	-0,331	0,298	0,9170	107	60	
		VOR03	2 = 20-34	HAM-D item 8	-0,468	0,117	-0,698	-0,238	0,0001	215	113	
		VOR04	2 = 20-34	MADRS item 6	-0,498	0,119	-0,731	-0,264	0,0000	204	111	
		VOR04	2 = 20-34	MADRS item 6	-0,383	0,074	-0,528	-0,237	0,0000	526	284	
Random	2 = 20-34	VOR01	3 = ≥ 35	MADRS item 6	-0,347	0,138	-0,617	-0,077	0,0119	526	284	
		VOR01	3 = ≥ 35	MADRS item 6	-0,746	0,226	-1,189	-0,304	0,0010	75	28	
		VOR03	3 = ≥ 35	HAM-D item 8	-0,855	0,304	-1,450	-0,259	0,0049	39	16	
		VOR04	3 = ≥ 35	MADRS item 6	-0,385	0,264	-0,902	0,133	0,1485	44	21	
Fixed	3 = ≥ 35				-0,657	0,149	-0,950	-0,364	0,0000	158	65	
					-0,657	0,149	-0,950	-0,364	0,0000	158	65	

Abbildung 4-28: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=69,9 \%$, $p = 0,0360$; schwere MDE - $I^2=0,0 \%$, $p = 0,4398$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Teilpopulationen für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (*Random Effect Model*) sowohl bei der mittelgradigen MDE (-0,347) als auch bei der schweren MDE

(-0,657) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p = 0,0119$ bzw. $p < 0,0001$). Die Datenlage zeigt dabei für die Teilpopulation mittelgradige MDE einen Beleg für eine substantielle Heterogenität. Die Studienergebnisse der Teilpopulation schwere MDE sind homogen.

Die Datenlage weist auf eine Heterogenität in der Teilpopulation mittelgradige MDE hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

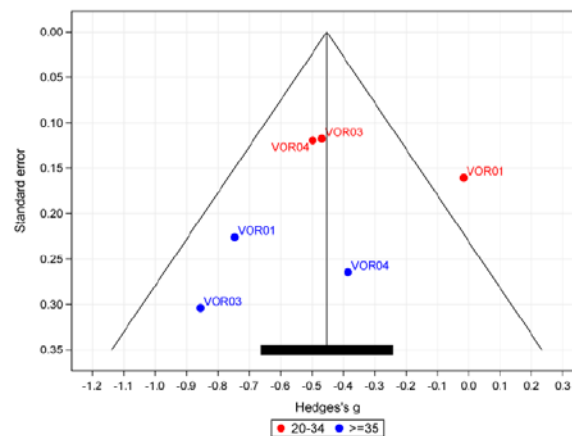


Abbildung 4-29: Funnel-Plot der Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE (rot) - $I^2=69,9\%$, $p = 0,0360$; schwere MDE (blau) - $I^2=0,0\%$, $p = 0,4398$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigt die Sensitivitätsanalyse das Ergebnis der jeweiligen Hauptanalyse der Teilpopulation, die eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten zeigt (Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.6 Gesamtrate Studienabbrüche – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche

Studie	Operationalisierung
303	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
304	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
305	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
315	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
316	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
317	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
11492A	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
11984A	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
12541A	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
13267A	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
14122A	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
CCT-002	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
202	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
CCT-003	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.*

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
304	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
315	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
316	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
317	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11492A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11984A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12541A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
13267A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
14122A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CCT-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
202	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CCT-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 303

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie 303 als niedrig eingestuft.

Studie 304

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird

daher als unklar eingeschätzt. Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie 304 als niedrig eingestuft.

Studie 305

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie 305 als niedrig eingestuft.

Studie 315

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie 315 als niedrig eingestuft.

Studie 316

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie 316 als niedrig eingestuft.

Studie 317

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie 317 als niedrig eingestuft.

Studie 11492A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie 11492A als niedrig eingestuft.

Studie 11984A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie 11984A als niedrig eingestuft.

Studie 12541A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie 12541A als niedrig eingestuft.

Studie 13267A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie 13267A als niedrig eingestuft.

Studie 14122A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie 14122A als niedrig eingestuft.

Studie CCT-002

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie CCT-002 als niedrig eingestuft.

Studie 202

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie 202 als niedrig eingestuft.

Studie CCT-003

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie CCT-003 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch (insgesamt) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Gesamtrate Studienabbrüche Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
303			
Vortioxetin 5 mg	300	55 (18,3)	na
Placebo	300	62 (20,7)	
304			
Vortioxetin 5 mg	153	31 (20,3)	na
Placebo	153	31 (20,3)	
305			
Vortioxetin 5 mg	140	11 (7,9)	na
Vortioxetin 10 mg	140	18 (12,9)	na
Placebo	140	13 (9,3)	
315			
Vortioxetin 15 mg	147	34 (23,1)	na
Vortioxetin 20 mg	154	41 (26,6)	na
Placebo	161	32 (19,9)	
316			
Vortioxetin 10 mg	155	31 (20,0)	na
Vortioxetin 20 mg	150	28 (18,7)	na
Placebo	157	18 (11,5)	
317			
Vortioxetin 10 mg	157	26 (16,6)	na
Vortioxetin 15 mg	152	31 (20,4)	na
Placebo	160	27 (16,9)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	10 (9,3)	na
Vortioxetin 10 mg	100	18 (18,0)	na
Placebo	105	18 (17,1)	
11984A			
Vortioxetin 5 mg	157	35 (22,3)	na
Vortioxetin 10 mg	151	34 (22,5)	na

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Gesamtrate Studienabbrüche Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Placebo	148	25 (16,9)	
12541A			
Vortioxetin 5 mg	156	20 (12,8)	na
Placebo	145	17 (11,7)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	34 (22,5)	na
Vortioxetin 20 mg	151	26 (17,2)	na
Placebo	158	25 (15,8)	
14122A			
Vortioxetin 10 mg	195	22 (11,3)	na
Vortioxetin 20 mg	207	29 (14,0)	na
Placebo	196	33 (16,8)	
CCT-002			
Vortioxetin 5 mg	144	17 (11,8)	na
Vortioxetin 10 mg	150	18 (12,0)	na
Vortioxetin 20 mg	154	22 (14,3)	na
Placebo	152	16 (10,5)	
202			
Vortioxetin flexibel (10 mg oder 20 mg)	198	30 (15,2)	na
Placebo	194	30 (15,5)	
CCT-003			
Vortioxetin 5 mg	119	7 (5,9)	na
Vortioxetin 10 mg	123	10 (8,1)	na
Placebo	124	11 (8,9)	
Daten beruhen auf APRS (Studien 303, 304, 305, 315, 316, 317, CCT-002, 202, CCT-003) bzw. APTS (Studien 11492A, 11984A, 12541A, 13267A, 14122A)			
KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben			
Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014a, Takeda 2014b			

Der Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche wurde in allen 14 relevanten Studien anhand der Anzahl Patienten berichtet, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. In allen Studien wurde dieser Endpunkt deskriptiv dargestellt. Das Relative Risiko wurde in den Studienunterlagen nicht berechnet.

Die Gesamtrate Studienabbrüche lag für Vortioxetin in den Studien zwischen 5,9 % und 26,6 % und für Placebo zwischen 8,9 % und 20,7 %.

In den Studien 304, 317 (10 mg/d), 202 und CCT-003 (10 mg/d) war die Gesamtrate Studienabbrüche unter Vortioxetin und Placebo vergleichbar. In den Studien 305 (10 mg/d), 315, 316, 317 (15 mg/d), 11492A (10 mg/d), 11984A, 12541A, 13267A und CCT-002 wurde für die Vortioxetin-Behandlung eine höhere Gesamtrate Studienabbrüche berichtet als für die Placebo-Behandlung. In den Studien 303, 305 (5 mg/d), 11492A (5 mg/d), 14122A und CCT-003 (5 mg/d) war die Gesamtstudienabbruchrate unter Vortioxetin niedriger als unter Placebo.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt, zeigen die Ergebnisse der 14 relevanten Studien einen Beleg für eine substantielle Heterogenität der Datenlage bezüglich des Behandlungseffektes. Eine meta-analytische Zusammenfassung aller 14 Studien ist gemäß G-BA Methodik nicht sinnvoll. Diese substantielle Heterogenität wird vor allem durch regionale Faktoren verursacht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Aus diesem Grund werden im Folgenden die Ergebnisse der europäischen Studien meta-analytisch zusammengefasst (Studie 305, 11492A, 13267A). Dabei zeigt sich keine Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=0,0\%$, $p=0,4056$) für den Effektschätzer Relatives Risiko des Endpunktes Gesamtrate Studienabbrüche. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

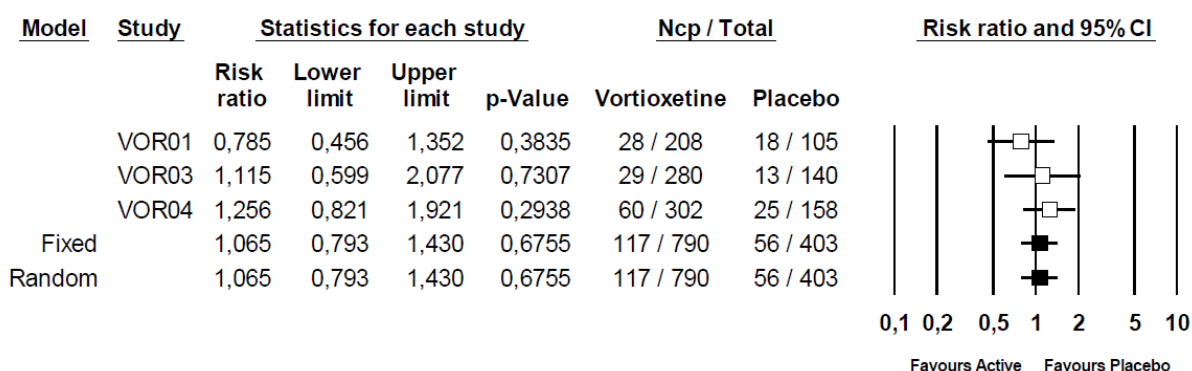


Abbildung 4-30: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p=0,4056$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,065; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p = 0,6755$) für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse dieser Meta-Analyse sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,4042	1,078 ± nz	[0,762; 1,525]	0,6710
Risikodifferenz	0,0 %	0,4021	0,009 ± 0,021	[-0,031; 0,050]	0,6518

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage kein statistisch signifikant häufigeres vorzeitiges Beenden der Behandlung mit Vortioxetin im Vergleich zu Placebo (OR 1,078, $p = 0,6710$; RD 0,009, $p = 0,6518$; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche aufzeigte.

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

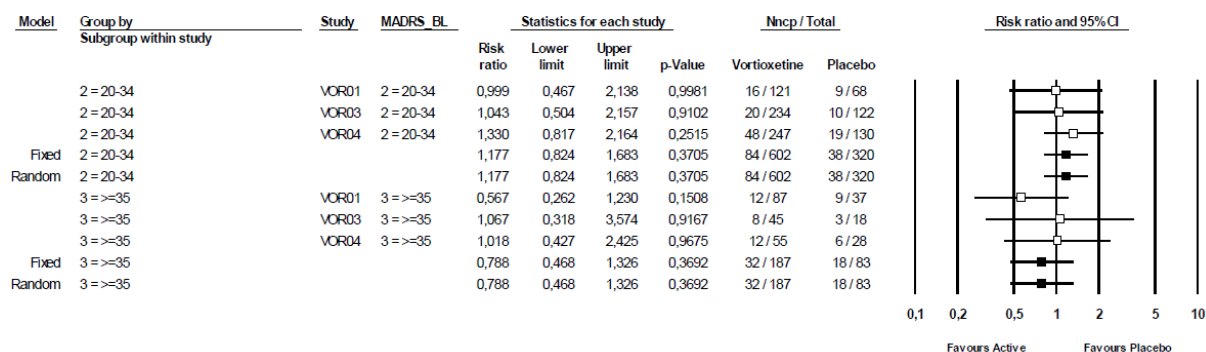


Abbildung 4-31: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,7688$; schwere MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,5299$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,177; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p = 0,3705$) in dem Anteil der Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben (Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche).

Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,788; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p = 0,3692$) in dem Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Sensitivitätsanalysen meta-analytisch berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der Analyse des Relativen Risikos bewerten zu können.

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamteffekt-schätzer Teilpopulation	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,7494	1,205 \pm nz	[0,797; 1,820]	0,3770
schwere MDE	0,0 %	0,5393	0,746 \pm nz	[0,389; 1,431]	0,3782
Risikodifferenz					

Gesamteffekt- schätzer Teilpopulation	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
mittelgradige MDE	0,0 %	0,6338	0,016 ± 0,022	[-0,027; 0,060]	0,4554
schwere MDE	0,0 %	0,5711	-0,042 ± 0,053	[-0,146; 0,061]	0,4232

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Teilpopulationen für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche zeigen die Gesamteffektschätzer Odds Ratio und Risikodifferenz (*Random Effect Model*) bei homogener Datenlage sowohl bei der mittelgradigen MDE (OR 1,205; RD 0,016) als auch bei der schweren MDE (OR 0,746; RD -0,042) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Vortioxetin und Placebo (jeweils $p > 0,05$).

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigen die Sensitivitätsanalysen das Ergebnis der jeweiligen Hauptanalyse der Teilpopulation, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche zeigt.

4.3.1.3.1.7 Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
303	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE ¹ beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
304	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE ¹ beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
305	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE ¹ beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
315	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE ¹ beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
316	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE ¹ beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
317	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE ¹ beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
11492A	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE ¹ beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
11984A	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE ¹ beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
12541A	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE ¹ beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
13267A	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE ¹ beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
14122A	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE ¹ beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
CCT-002	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE ¹ beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
202	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE ¹ beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
CCT-003	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE ¹ beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
¹ Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte, medizinische Ereignis, das innerhalb einer klinischen Studie auftritt und welches nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zu der Behandlung innerhalb der klinischen Studie steht.	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
304	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
315	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
316	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
317	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11492A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11984A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12541A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
13267A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
14122A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CCT-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
202	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CCT-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 303

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie 303 als niedrig eingestuft.

Studie 304

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt. Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie 304 als niedrig eingestuft.

Studie 305

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie 305 als niedrig eingestuft.

Studie 315

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie 315 als niedrig eingestuft.

Studie 316

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie 316 als niedrig eingestuft.

Studie 317

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie 317 als niedrig eingestuft.

Studie 11492A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie 11492A als niedrig eingestuft.

Studie 11984A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie 11984A als niedrig eingestuft.

Studie 12541A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie 12541A als niedrig eingestuft.

Studie 13267A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie 13267A als niedrig eingestuft.

Studie 14122A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie 14122A als niedrig eingestuft.

Studie CCT-002

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie CCT-002 als niedrig eingestuft.

Studie 202

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie 202 als niedrig eingestuft.

Studie CCT-003

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie CCT-003 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund von Unerwünschten Ereignissen (UEs) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Studienabbruchrate aufgrund UE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
303			
Vortioxetin 5 mg	299	9 (3,0)	na
Placebo	298	9 (3,0)	
304			
Vortioxetin 5 mg	153	13 (8,5)	na
Placebo	151	8 (5,3)	
305			
Vortioxetin 5 mg	140	1 (0,7)	na
Vortioxetin 10 mg	140	5 (3,6)	na
Placebo	140	2 (1,4)	
315			
Vortioxetin 15 mg	147	14 (9,5)	na
Vortioxetin 20 mg	154	14 (9,1)	na
Placebo	159	5 (3,1)	
316			
Vortioxetin 10 mg	155	8 (5,2)	na
Vortioxetin 20 mg	150	7 (4,7)	na
Placebo	157	2 (1,3)	
317			
Vortioxetin 10 mg	154	8 (5,2)	na
Vortioxetin 15 mg	151	12 (7,9)	na
Placebo	160	7 (4,4)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	3 (2,8)	na
Vortioxetin 10 mg	100	7 (7,0)	na
Placebo	105	4 (3,8)	
11984A			
Vortioxetin 5 mg	157	17 (10,8)	na
Vortioxetin 10 mg	151	14 (9,3)	na

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Studienabbruchrate aufgrund UE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Placebo	148	12 (8,1)	
12541A			
Vortioxetin 5 mg	156	10 (6,4)	na
Placebo	145	6 (4,1)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	10 (6,6)	na
Vortioxetin 20 mg	151	17 (11,3)	na
Placebo	158	7 (4,4)	
14122A			
Vortioxetin 10 mg	195	7 (3,6)	na
Vortioxetin 20 mg	207	10 (4,8)	na
Placebo	196	8 (4,1)	
CCT-002			
Vortioxetin 5 mg	144	2 (1,4)	na
Vortioxetin 10 mg	148	8 (5,4)	na
Vortioxetin 20 mg	150	8 (5,3)	na
Placebo	151	6 (4,0)	
202			
Vortioxetin flexibel (10 mg oder 20 mg)	196	7 (3,6)	na
Placebo	191	7 (3,7)	
CCT-003			
Vortioxetin 5 mg	119	4 (3,4)	na
Vortioxetin 10 mg	122	4 (3,3)	na
Placebo	124	4 (3,2)	
Daten beruhen auf APTS, außer Studie 305 (APRS)			
KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben			
Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014a, Takeda 2014b			

Der Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde in allen 14 relevanten Studien anhand der Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben aufgrund des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses, berichtet. In allen Studien wurde dieser Endpunkt deskriptiv dargestellt.

Die Studienabbruchrate aufgrund von UE lag für Vortioxetin in den Studien zwischen 0,7 % und 11,3 % und für Placebo zwischen 1,3 % und 8,1 %.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt, zeigen die Ergebnisse der 14 relevanten Studien einen Beleg für eine substantielle Heterogenität der Datenlage bezüglich des Behandlungseffektes. Eine meta-analytische Zusammenfassung aller 14 Studien ist gemäß G-BA Methodik nicht sinnvoll. Diese substantielle Heterogenität wird vor allem durch regionale Faktoren verursacht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Aus diesem Grund werden im Folgenden die Ergebnisse der europäischen Studien meta-analytisch zusammengefasst (Studie 305, 11492A, 13267A). Dabei zeigt sich keine Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=0,0\%$, $p=0,7943$) für den Effektschätzer Relatives Risiko des Endpunktes Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

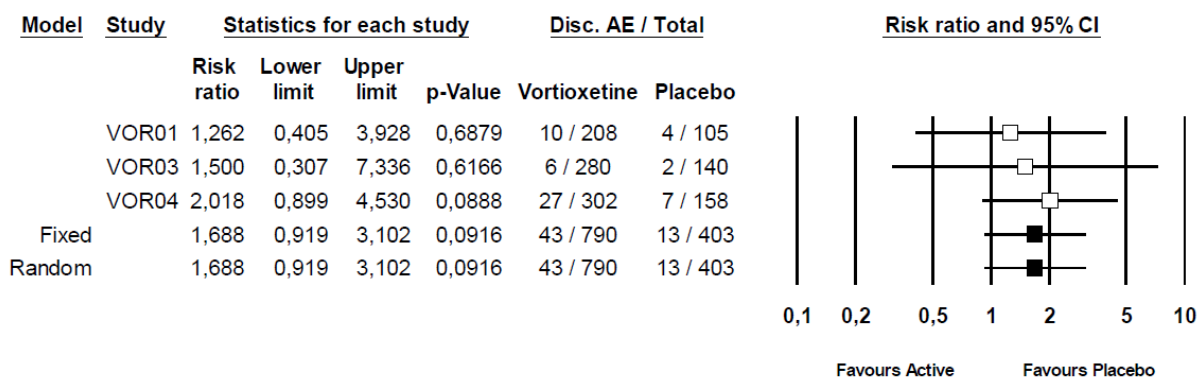


Abbildung 4-32: Meta-Analyse für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p=0,7943$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,688; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p=0,0916$) für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse dieser Meta-Analyse sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten

Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,7799	1,735 ± nz	[0,918; 3,280]	0,0898
Risikodifferenz	3,9 %	0,3533	0,016 ± 0,011	[-0,005; 0,036]	0,1461

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage kein statistisch signifikant häufigeres vorzeitiges Beenden der Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen unter Vortioxetin im Vergleich zu Placebo (OR 1,735, p = 0,0898; RD 0,016, p = 0,1461).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse aufzeigte.

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

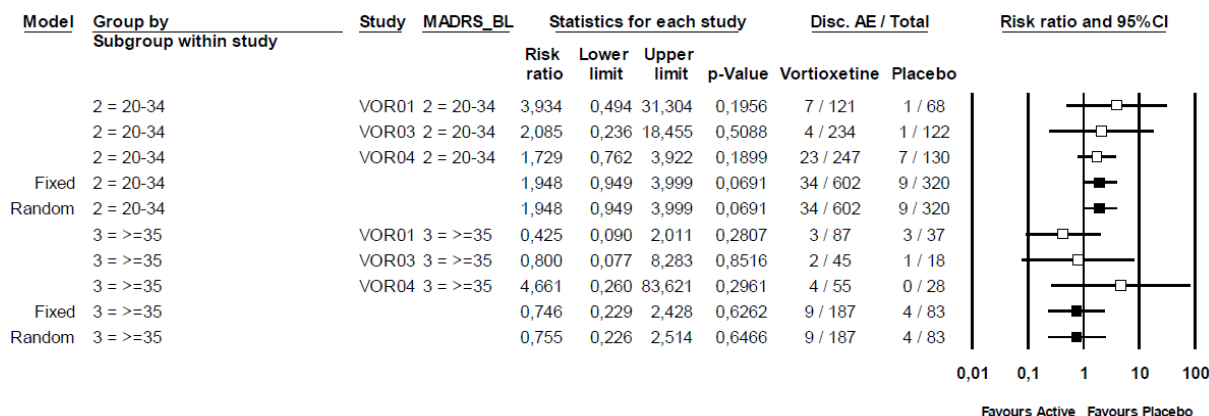


Abbildung 4-33: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,7687$; schwere MDE - $I^2=2,6\%$, $p = 0,3582$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,948; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p = 0,0691$) in dem Anteil der Patienten, die die Studie aufgrund des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses vorzeitig beendet haben (Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse).

Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,755; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p = 0,6466$) in dem Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Sensitivitätsanalysen meta-analytisch berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der Analyse des Relativen Risikos bewerten zu können.

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamteffekt-schätzer Teilpopulation	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert

Gesamteffekt- schätzer Teilpopulation	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,7794	2,043 ± nz	[0,957; 4,361]	0,0650
schwere MDE	5,4 %	0,3476	0,767 ± nz	[0,211; 2,795]	0,6876
Risikodifferenz					
mittelgradige MDE	7,7 %	0,3383	0,019 ± 0,011	[-0,002; 0,041]	0,0753
schwere MDE	43,0 %	0,1732	0,009 ± 0,039	[-0,067; 0,086]	0,8086
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu der Teilpopulation mittelgradige MDE für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigen die Gesamteffektschätzer Odds Ratio (2,043; *Random Effect Model*) und Risikodifferenz (0,019; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Vortioxetin und Placebo (jeweils $p > 0,05$).

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu der Teilpopulation schwere MDE für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigen die Gesamteffektschätzer Odds Ratio (0,767; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlagen und Risikodifferenz (0,009; *Random Effect Model*) bei einem Hinweis auf moderate Heterogenität der Datenlage keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Vortioxetin und Placebo (jeweils $p > 0,05$).

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigen die Sensitivitätsanalysen das Ergebnis der jeweiligen Hauptanalyse der Teilpopulation, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt.

4.3.1.3.1.8 Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
303	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten UE ¹ (Definition: Auftreten oder Intensitätszunahme des UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 11.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
304	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten UE ¹ (Definition: Auftreten oder Intensitätszunahme des UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 11.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
305	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten UE ¹ (Definition: Auftreten eines UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 12.0, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
315	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten UE ¹ (Definition: Auftreten eines UE oder Anstieg des Schweregrads eines bei Behandlungsbeginn bestehenden UE oder einer gleichzeitigen medizinischen Diagnose während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 13.0, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
316	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten UE ¹ (Definition: Auftreten eines UE oder Anstieg des Schweregrads eines bei Behandlungsbeginn bestehenden UE oder einer gleichzeitigen medizinischen Diagnose während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 14.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
317	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten UE ¹ (Definition: Auftreten eines UE oder Anstieg des Schweregrads eines bei Behandlungsbeginn bestehenden UE oder einer gleichzeitigen medizinischen Diagnose während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 14.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
11492A	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten UE ¹ (Definition: Auftreten eines UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 10.0, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
11984A	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten UE ¹ (Definition: Auftreten eines UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 12.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
12541A	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten UE ¹ (Definition: Auftreten eines UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 12.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
13267A	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten UE ¹ (Definition: Auftreten eines UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 14.0, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
14122A	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten UE ¹ (Definition: Auftreten eines UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 15.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
CCT-002	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten UE ¹ (Definition: Auftreten eines UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 15.0, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
202	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten UE ¹ (Definition: Auftreten eines

	<p>UE oder Anstieg des Schweregrads eines bei Behandlungsbeginn bestehenden UE oder einer gleichzeitigen medizinischen Diagnose während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation)</p> <p>Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 15.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.</p>
CCT-003	<p>Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten UE¹ (Definition: Auftreten eines UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation)</p> <p>Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 15.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.</p>
<p>¹ Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte, medizinische Ereignis, das innerhalb einer klinischen Studie auftritt und welches nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zu der Behandlung innerhalb der klinischen Studie steht.</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.*

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
304	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
315	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
316	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
317	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11492A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11984A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12541A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
13267A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
14122A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CCT-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
202	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CCT-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 303

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 303 als niedrig eingestuft.

Studie 304

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird

daher als unklar eingeschätzt. Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 304 als niedrig eingestuft.

Studie 305

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 305 als niedrig eingestuft.

Studie 315

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 315 als niedrig eingestuft.

Studie 316

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 316 als niedrig eingestuft.

Studie 317

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 317 als niedrig eingestuft.

Studie 11492A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse“wird für Studie 11492A als niedrig eingestuft.

Studie 11984A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 11984A als niedrig eingestuft.

Studie 12541A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 12541A als niedrig eingestuft.

Studie 13267A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 13267A als niedrig eingestuft.

Studie 14122A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 14122A als niedrig eingestuft.

Studie CCT-002

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird für Studie CCT-002 als niedrig eingestuft.

Studie 202

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 202 als niedrig eingestuft.

Studie CCT-003

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird für Studie CCT-003 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Gesamtrate UE Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
303			
Vortioxetin 5 mg	299	203 (67,9)	na
Placebo	298	185 (62,1)	
304			
Vortioxetin 5 mg	153	107 (69,9)	na
Placebo	151	94 (62,3)	
305			
Vortioxetin 5 mg	140	79 (56,4)	na
Vortioxetin 10 mg	139	58 (41,7)	na
Placebo	140	59 (42,1)	
315			
Vortioxetin 15 mg	147	106 (72,1)	na
Vortioxetin 20 mg	154	123 (79,9)	na
Placebo	159	108 (67,9)	
316			
Vortioxetin 10 mg	155	107 (69,0)	na
Vortioxetin 20 mg	150	101 (67,3)	na
Placebo	157	93 (59,2)	
317			
Vortioxetin 10 mg	154	118 (76,6)	na
Vortioxetin 15 mg	151	117 (77,5)	na
Placebo	160	113 (70,6)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	73 (67,6)	na
Vortioxetin 10 mg	100	74 (74,0)	na
Placebo	105	64 (61,0)	
11984A			
Vortioxetin 5 mg	157	100 (63,7)	na
Vortioxetin 10 mg	151	99 (65,6)	na

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Gesamtrate UE Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Placebo	148	92 (62,2)	
12541A			
Vortioxetin 5 mg	156	97 (62,2)	na
Placebo	145	89 (61,4)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	86 (57,0)	na
Vortioxetin 20 mg	151	100 (66,2)	na
Placebo	158	80 (50,6)	
14122A			
Vortioxetin 10 mg	195	90 (46,2)	na
Vortioxetin 20 mg	207	109 (52,7)	na
Placebo	196	75 (38,3)	
CCT-002			
Vortioxetin 5 mg	144	92 (63,9)	na
Vortioxetin 10 mg	148	90 (60,8)	na
Vortioxetin 20 mg	150	96 (64,0)	na
Placebo	151	88 (58,3)	
202			
Vortioxetin flexibel (10 mg oder 20 mg)	196	113 (57,7)	na
Placebo	191	79 (41,4)	
CCT-003			
Vortioxetin 5 mg	119	77 (64,7)	na
Vortioxetin 10 mg	122	89 (73,0)	na
Placebo	124	72 (58,1)	
Daten beruhen auf APTS			
KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben			
Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014a, Takeda 2014b			

Der Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wurde in allen 14 relevanten Studien anhand der Anzahl Patienten mit behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen berichtet. In allen Studien wurde dieser Endpunkt deskriptiv dargestellt.

Die Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse lag für Vortioxetin in den Studien zwischen 41,7 % und 79,9 % und für Placebo zwischen 38,3 % und 70,6 %. In der Studie 305 war der Anteil der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis in dem Dosierungsarm Vortioxetin 10

mg und im Placebo-Arm vergleichbar. Im Dosierungsarm Vortioxetin 5mg der Studie 305 und in allen anderen Studien traten unter Vortioxetin prozentual bei mehr Patienten unerwünschte Ereignisse auf als unter Placebo.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt, zeigen die Ergebnisse der 14 relevanten Studien einen Beleg für eine substantielle Heterogenität der Datenlage bezüglich des Behandlungseffektes. Eine meta-analytische Zusammenfassung aller 14 Studien ist gemäß G-BAMethodik nicht sinnvoll. Diese substantielle Heterogenität wird vor allem durch regionale Faktoren verursacht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Aus diesem Grund werden im Folgenden die Ergebnisse der europäischen Studien meta-analytisch zusammengefasst (Studie 305, 11492A, 13267A). Dabei zeigt sich keine Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=0,0\%$, $p=0,9228$) für den Effektschätzer Relatives Risiko des Endpunktes Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

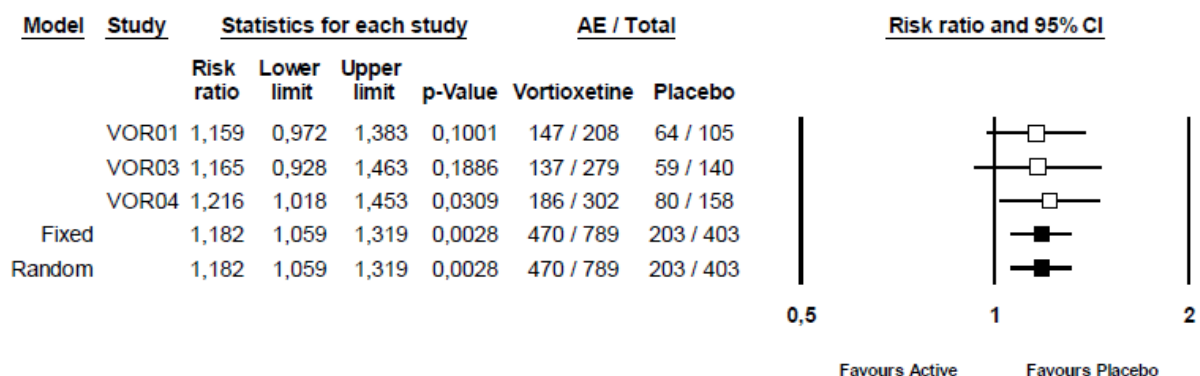


Abbildung 4-34: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p=0,9228$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,182; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse zeigt bei homogener Datenlage ein statistisch signifikant höheren Anteil Patienten mit einem unerwünschten Ereignissen unter Vortioxetin im Vergleich zu Placebo ($p=0,0028$).

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse dieser Meta-Analyse sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,8256	1,469 ± nz	[1,150; 1,876]	0,0021
Risikodifferenz	0,0 %	0,8485	0,092 ± 0,030	[0,034; 0,151]	0,0021

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage ein statistisch signifikant höheren Anteil Patienten mit einem unerwünschten Ereignissen unter Vortioxetin im Vergleich zu Placebo (OR 1,469, p = 0,0021; RD 0,092, p = 0,0021; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die statistisch signifikant höhere Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse unter Vortioxetin im Vergleich zu Placebo.

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

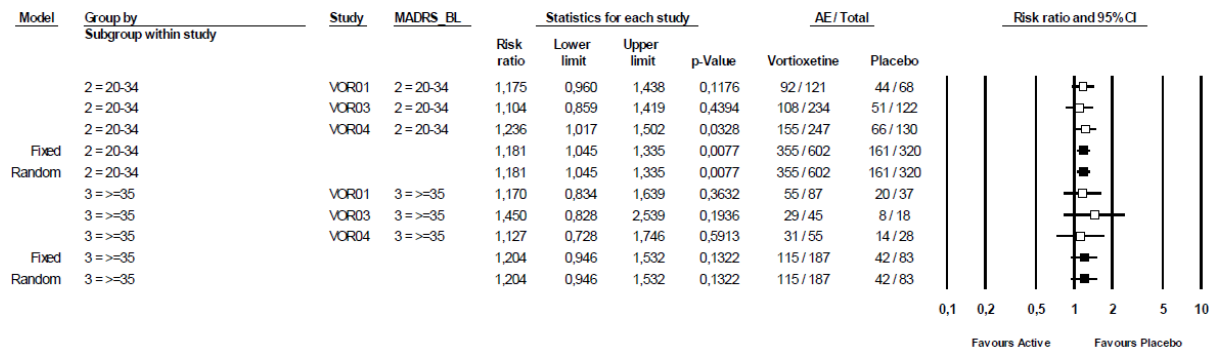


Abbildung 4-35: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,7829$; schwere MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,7639$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,181; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage unter Vortioxetin einen statistisch signifikant höheren Anteil Patienten, die das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses berichteten, als unter Placebo ($p = 0,0077$) (Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse). Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,204; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p = 0,1322$) in dem Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Sensitivitätsanalysen meta-analytisch berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der Analyse des Relativen Risikos bewerten zu können.

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamteffekt-schätzer Teilpopulation	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,5154	1,458 \pm nz	[1,103; 1,926]	0,0080
schwere MDE	0,0 %	0,7324	1,546 \pm nz	[0,916; 2,609]	0,1026
Risikodifferenz					
mittelgradige	0,0 %	0,5686	0,090 \pm 0,034	[0,024; 0,156]	0,0076

Gesamteffekt- schätzer Teilpopulation	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
MDE					
schwere MDE	0,0 %	0,7315	0,107 ± 0,065	[-0,021; 0,235]	0,1004
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu der Teilpopulation mittelgradige MDE zeigen die Gesamteffektschätzer Odds Ratio (1,458; *Random Effect Model*) und Risikodifferenz (0,090; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage jeweils unter Vortioxetin einen statistisch signifikant höheren Anteil an Patienten, die das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses berichteten, als unter Placebo (OR p = 0,0080; RR p = 0,0076) (Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Hauptanalyse in der Teilpopulation mittelgradige MDE.

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu der Teilpopulation schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse zeigen die Gesamteffektschätzer Odds Ratio (1,546; *Random Effect Model*) und Risikodifferenz (0,107; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (OR p = 0,1026; RD p = 0,1004). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Hauptanalyse in der Teilpopulation schwere MDE.

4.3.1.3.1.9 Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
303	<p>Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten oder Intensitätszunahme des SUE ab der ersten Einnahme der doppelblinden Studienmedikation bis zu 30 Tage nach dauerhaftem Beenden der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation)</p> <p>Alle SUE wurden mittels MedDRA, Version 11.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.</p> <p>Definition behandlungsbedingt: Auftreten oder Intensitätszunahme des SUE ab der ersten Einnahme der doppelblinden Studienmedikation bis zu 30 Tage nach dauerhaftem Beenden der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation</p> <p>Definition SUE: jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung / Invalidität führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen; oder ein Ereignis, das in der Takeda Medically Significant List aufgeführt ist, d.h. Akutes Versagen der Atmung/akutes respiratorisches Distresssyndrom, Kammerflimmern, Torsade de pointes, maligne Hypertonie, Krampfanfälle, Agranulozytose, aplastische Anämie, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrome, Lebernekrose, akutes Leberversagen, anaphylactischer Schock, akutes Nierenversagen, pulmonale Hypertonie, Lungenfibrose, Verdacht auf oder bestätigter Endotoxin-Schock, Verdacht auf oder bestätigte Übertragung von Krankheitserregern durch das Produkt).</p>
304	<p>Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten oder Intensitätszunahme des SUE ab der ersten Einnahme der doppelblinden Studienmedikation bis zu 30 Tage nach dauerhaftem Beenden der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation)</p> <p>Alle SUE wurden mittels MedDRA, Version 11.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.</p> <p>Definition SUE: jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung / Invalidität führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen; oder Suizidversuch, suizidaler Vorsatz mit eindeutigem Plan, Selbstverletzung mit suizidalem Vorsatz; oder spontaner oder therapeutisch gewählter Schwangerschaftsabbruch bei Patientinnen, die fälschlicherweise in die Studie eingeschlossen wurden; oder ein Ereignis, das in der Takeda Medically Significant List aufgeführt ist, d.h. Akutes Versagen der Atmung/akutes respiratorisches Distresssyndrom, Kammerflimmern, Torsade de pointes, maligne Hypertonie, Krampfanfälle, Agranulozytose, aplastische Anämie, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrome, Lebernekrose, akutes Leberversagen, anaphylactischer Schock, akutes Nierenversagen, pulmonale Hypertonie, Lungenfibrose, Verdacht auf oder bestätigter Endotoxin-Schock, Verdacht auf oder bestätigte Übertragung von Krankheitserregern durch das Produkt).</p>
305	<p>Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten oder Intensitätszunahme des SUE ab der ersten Einnahme der doppelblinden Studienmedikation bis zu 30 Tage nach dauerhaftem Beenden der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation)</p>

	<p>Alle SUE wurden mittels MedDRA, Version 12.0, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.</p> <p>Definition SUE: jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung / Invalidität führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen; oder Suizidversuch, suizidaler Vorsatz mit eindeutigem Plan, Selbstverletzung mit suizidalem Vorsatz; oder spontaner oder therapeutisch gewählter Schwangerschaftsabbruch bei Patientinnen, die fälschlicherweise in die Studie eingeschlossen wurden; oder ein Ereignis, das in der Takeda Medically Significant List aufgeführt ist, d.h. Akutes Versagen der Atmung/akutes respiratorisches Distresssyndrom, Kammerflimmern, Torsade de pointes, maligne Hypertonie, Krampfanfälle, Agranulozytose, aplastische Anämie, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrome, Lebernekrose, akutes Leberversagen, anaphylactischer Schock, akutes Nierenversagen, pulmonale Hypertonie, Lungenfibrose, Verdacht auf oder bestätigter Endotoxin-Schock, Verdacht auf oder bestätigte Übertragung von Krankheitserregern durch das Produkt).</p>
315	<p>Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten oder Intensitätszunahme des SUE ab der ersten Einnahme der doppelblinden Studienmedikation bis zu 30 Tage nach dauerhaftem Beenden der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation)</p> <p>Alle SUE wurden mittels MedDRA, Version 13.0, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.</p> <p>Definition SUE: jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung / Invalidität führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen; oder therapeutisch gewählter Schwangerschaftsabbruch; oder ein Ereignis, das in der Takeda Medically Significant List aufgeführt ist, d.h. Akutes Versagen der Atmung/akutes respiratorisches Distresssyndrom, Kammerflimmern, Torsade de pointes, maligne Hypertonie, ventrikuläre Tachykardie, Krampfanfälle, Agranulozytose, aplastische Anämie, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrome, Lebernekrose, akutes Leberversagen, anaphylactischer Schock, akutes Nierenversagen, pulmonale Hypertonie, Lungenfibrose, Verdacht auf oder bestätigter Endotoxin-Schock, Verdacht auf oder bestätigte Übertragung von Krankheitserregern durch das Produkt, malignes neuroleptisches Syndrome/ maligne Hyperthermie, spontaner Schwangerschaftsabbruch / Totgeburt oder fetaler Tod).</p>
316	<p>Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten oder Intensitätszunahme des SUE ab der ersten Einnahme der doppelblinden Studienmedikation bis zu 30 Tage nach dauerhaftem Beenden der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation)</p> <p>Alle SUE wurden mittels MedDRA, Version 14.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.</p> <p>Definition SUE: jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung / Invalidität führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (ein Ereignis, das nicht unmittelbar</p>

	<p>lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen; oder therapeutisch gewählter Schwangerschaftsabbruch; oder ein Ereignis, das in der Takeda Medically Significant List aufgeführt ist, d.h. Akutes Versagen der Atmung/akutes respiratorisches Distresssyndrom, Kammerflimmern, Torsade de pointes, maligne Hypertonie, ventrikuläre Tachykardie, Krampfanfälle, Agranulozytose, aplastische Anämie, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrome, Lebernekrose, akutes Leberversagen, anaphylactischer Schock, akutes Nierenversagen, pulmonale Hypertonie, Lungenfibrose, Verdacht auf oder bestätigter Endotoxin-Schock, Verdacht auf oder bestätigte Übertragung von Krankheitserregern durch das Produkt, malignes neuroleptisches Syndrome/ maligne Hyperthermie, spontaner Schwangerschaftsabbruch / Totgeburt oder fetaler Tod).</p>
317	<p>Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten oder Intensitätszunahme des SUE ab der ersten Einnahme der doppelblinden Studienmedikation bis zu 30 Tage nach dauerhaftem Beenden der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle SUE wurden mittels MedDRA, Version 14.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv. Definition SUE: jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung / Invalidität führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen; oder therapeutisch gewählter Schwangerschaftsabbruch; oder ein Ereignis, das in der Takeda Medically Significant List aufgeführt ist, d.h. Akutes Versagen der Atmung/akutes respiratorisches Distresssyndrom, Kammerflimmern, Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie, maligne Hypertonie, Krampfanfälle, Agranulozytose, aplastische Anämie, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrome, Lebernekrose, akutes Leberversagen, anaphylactischer Schock, akutes Nierenversagen, pulmonale Hypertonie, Lungenfibrose, Verdacht auf oder bestätigter Endotoxin-Schock, Verdacht auf oder bestätigte Übertragung von Krankheitserregern durch das Produkt, malignes neuroleptisches Syndrome/ maligne Hyperthermie, spontaner Schwangerschaftsabbruch / Totgeburt oder fetaler Tod).</p>
11492A	<p>Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten des SUE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle SUE wurden mittels MedDRA, Version 10.0, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv. Definition SUE: jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung / Invalidität führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen).</p>
11984A	<p>Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten des SUE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle SUE wurden mittels MedDRA, Version 12.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv. Definition SUE: jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen</p>

	<p>können, wenn sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung / Invalidität führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen).</p>
12541A	<p>Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten des SUE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation)</p> <p>Alle SUE wurden mittels MedDRA, Version 12.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.</p> <p>Definition SUE: jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung / Invalidität führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen).</p>
13267A	<p>Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten des SUE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation)</p> <p>Alle SUE wurden mittels MedDRA, Version 14.0, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.</p> <p>Definition SUE: jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung / Invalidität führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen).</p>
14122A	<p>Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten des SUE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation)</p> <p>Alle SUE wurden mittels MedDRA, Version 15.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.</p> <p>Definition SUE: jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung / Invalidität führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen).</p>
CCT-002	<p>Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten des SUE vom Tag der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Ende der Sicherheits-follow-up Phase, d.h Woche 0 – 12)</p> <p>Alle SUE wurden mittels MedDRA, Version 15.0, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.</p> <p>Definition SUE: jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient</p>

	<p>lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung / Invalidität führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen; oder therapeutisch gewählter Schwangerschaftsabbruch; oder Suizidversuch, suizidaler Vorsatz mit eindeutigem Plan, Selbstverletzung mit suizidalem Vorsatz; oder ein Ereignis, das in der Takeda Medically Significant List aufgeführt ist, d.h. Akutes Versagen der Atmung/akutes respiratorisches Distresssyndrom, Kammerflimmern, Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie, maligne Hypertonie, Krampfanfälle, Agranulozytose, aplastische Anämie, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrome, Lebernekrose, akutes Leberversagen, anaphylactischer Schock, akutes Nierenversagen, pulmonale Hypertonie, Lungenfibrose, Verdacht auf oder bestätigter Endotoxin-Schock, Verdacht auf oder bestätigte Übertragung von Krankheitserregern durch das Produkt, malignes neuroleptisches Syndrome/ maligne Hyperthermie, spontaner Schwangerschaftsabbruch / Totgeburt oder fetaler Tod).</p>
202	<p>Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten oder Intensitätszunahme des SUE ab der ersten Einnahme der doppelblinden Studienmedikation bis zu 30 Tage nach dauerhaftem Beenden der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle SUE wurden mittels MedDRA, Version 15.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv. Definition SUE: jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung / Invalidität führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen; oder therapeutisch gewählter Schwangerschaftsabbruch; oder Suizidversuch, suizidaler Vorsatz mit eindeutigem Plan, Selbstverletzung mit suizidalem Vorsatz; oder ein Ereignis, das in der Takeda Medically Significant List aufgeführt ist, d.h. Akutes Versagen der Atmung/akutes respiratorisches Distresssyndrom, Kammerflimmern, Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie, maligne Hypertonie, Krampfanfälle, Agranulozytose, aplastische Anämie, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrome, Lebernekrose, akutes Leberversagen, anaphylactischer Schock, akutes Nierenversagen, pulmonale Hypertonie, Lungenfibrose, Verdacht auf oder bestätigter Endotoxin-Schock, Verdacht auf oder bestätigte Übertragung von Krankheitserregern durch das Produkt, malignes neuroleptisches Syndrome/ maligne Hyperthermie, spontaner Schwangerschaftsabbruch / Totgeburt oder fetaler Tod).</p>
CCT-003	<p>Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten des SUE vom Tag der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Ende der Sicherheits-follow-up Phase, d.h. Woche 0 – 12) Alle SUE wurden mittels MedDRA, Version 15.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv. Definition SUE: jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung / Invalidität führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben</p>

definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen; oder therapeutisch gewählter Schwangerschaftsabbruch; oder Suizidversuch, suizidaler Vorsatz mit eindeutigem Plan, Selbstverletzung mit suizidalem Vorsatz; oder ein Ereignis, das in der Takeda Medically Significant List aufgeführt ist, d.h. Akutes Versagen der Atmung/akutes respiratorisches Distresssyndrom, Kammerflimmern, Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie, maligne Hypertonie, Krampfanfälle (einschließlich Konvulsion und Epilepsie), Agranulozytose, aplastische Anämie, toxische epidermale Nekrolyse / Stevens-Johnson Syndrome, Lebernekrose, akutes Leberversagen, anaphylactischer Schock, akutes Nierenversagen, pulmonale Hypertonie, Lungenfibrose (einschließlich interstitieller Pneumonie), Verdacht auf oder bestätigter Endotoxin-Schock, Verdacht auf oder bestätigte Übertragung von Krankheitserregern durch das Produkt, malignes neuroleptisches Syndrome/ maligne Hyperthermie, spontaner Schwangerschaftsabbruch / Totgeburt oder fetaler Tod).

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.*

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
304	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
315	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
316	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
317	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11492A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11984A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12541A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
13267A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
14122A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CCT-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
202	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CCT-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 303

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 303 als niedrig eingestuft.

Studie 304

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird

daher als unklar eingeschätzt. Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 304 als niedrig eingestuft.

Studie 305

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 305 als niedrig eingestuft.

Studie 315

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 315 als niedrig eingestuft.

Studie 316

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 316 als niedrig eingestuft.

Studie 317

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 317 als niedrig eingestuft.

Studie 11492A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 11492A als niedrig eingestuft.

Studie 11984A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 11984A als niedrig eingestuft.

Studie 12541A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 12541A als niedrig eingestuft.

Studie 13267A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 13267A als niedrig eingestuft.

Studie 14122A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 14122A als niedrig eingestuft.

Studie CCT-002

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie CCT-002 als niedrig eingestuft.

Studie 202

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 202 als niedrig eingestuft.

Studie CCT-003

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie CCT-003 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Gesamtrate SUE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
303			
Vortioxetin 5 mg	299	7 (2,3)	na
Placebo	298	4 (1,3)	
304			
Vortioxetin 5 mg	153	3 (2,0)	na
Placebo	151	2 (1,3)	
305			
Vortioxetin 5 mg	140	1 (0,7)	na
Vortioxetin 10 mg	139	2 (1,4)	na
Placebo	140	2 (1,4)	
315			
Vortioxetin 15 mg	147	2 (1,4)	na
Vortioxetin 20 mg	154	0 (0,0)	na
Placebo	159	0 (0,0)	
316			
Vortioxetin 10 mg	155	2 (1,3)	na
Vortioxetin 20 mg	150	0 (0,0)	na
Placebo	157	0 (0,0)	
317			
Vortioxetin 10 mg	154	1 (0,6)	na
Vortioxetin 15 mg	151	0 (0,0)	na
Placebo	160	1 (0,6)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	0 (0,0)	na
Vortioxetin 10 mg	100	2 (2,0)	na
Placebo	105	0 (0,0)	
11984A			
Vortioxetin 5 mg	157	2 (1,27)	na
Vortioxetin 10 mg	151	2 (1,32)	na

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Gesamtrate SUE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Placebo	148	2 (1,35)	
12541A			
Vortioxetin 5 mg	156	1 (0,6)	na
Placebo	145	0 (0,0)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	0 (0,0)	na
Vortioxetin 20 mg	151	1 (0,7)	na
Placebo	158	0 (0,0)	
14122A			
Vortioxetin 10 mg	195	0 (0,0)	na
Vortioxetin 20 mg	207	1 (0,5)	na
Placebo	196	2 (1,0)	
CCT-002			
Vortioxetin 5 mg	144	2 (1,4)	na
Vortioxetin 10 mg	148	2 (1,4)	na
Vortioxetin 20 mg	150	3 (2,0)	na
Placebo	151	1 (0,7)	
202			
Vortioxetin flexibel (10 mg oder 20 mg)	196	1 (0,5)	na
Placebo	191	2 (1,0)	
CCT-003			
Vortioxetin 5 mg	119	1 (0,8)	na
Vortioxetin 10 mg	122	1 (0,8)	na
Placebo	124	1 (0,8)	
Daten beruhen auf APTS			
KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben			
Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014a, Takeda 2014b			

Der Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wurde in allen 14 relevanten Studien anhand der Anzahl Patienten mit behandlungsbedingten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen berichtet. In allen Studien wurde dieser Endpunkt deskriptiv dargestellt.

Die Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse lag für Vortioxetin in den Studien zwischen 0,0 % und 2,3 % und für Placebo zwischen 0,0 % und 1,4 %.

In 13 der 14 Studien trat kein Todesfall im Rahmen der Behandlung in der Studie auf. In Studie 11984A wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis mit tödlichem Ausgang berichtet. Bei diesem fatalen SUE im Behandlungsarm Vortioxetin 5 mg handelt es sich um Gallenblasenkrebs. Der Tod trat 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosierung ein und wurde als nicht mit der Behandlung im Zusammenhang stehend eingestuft.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt, zeigen die Ergebnisse der 14 relevanten Studien einen Beleg für eine substantielle Heterogenität der Datenlage bezüglich des Behandlungseffektes. Eine meta-analytische Zusammenfassung aller 14 Studien ist gemäß G-BA Methodik nicht sinnvoll. Diese substantielle Heterogenität wird vor allem durch regionale Faktoren verursacht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Aus diesem Grund werden im Folgenden die Ergebnisse der europäischen Studien meta-analytisch zusammengefasst (Studie 305, 11492A, 13267A). Dabei zeigt sich keine Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=0,0\%$, $p=0,7782$) für den Effektschätzer Relatives Risiko des Endpunktes Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

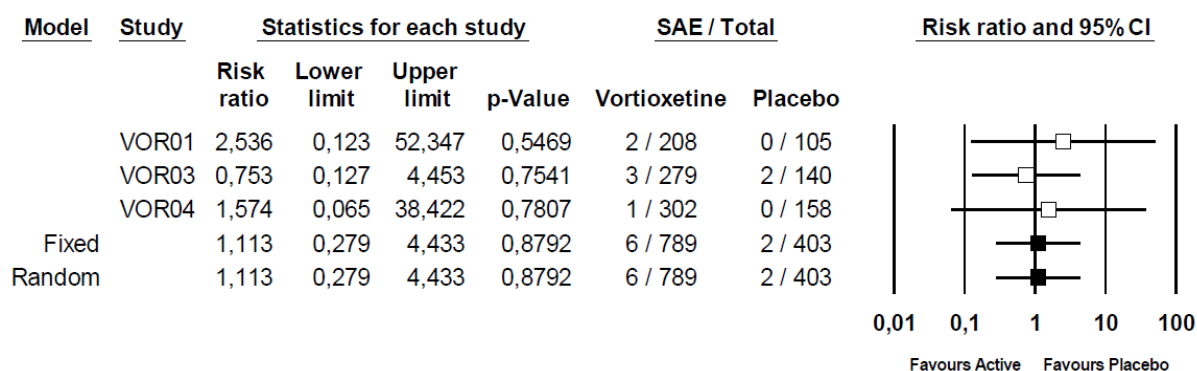


Abbildung 4-36: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p=0,7728$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,113; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p = 0,8792$) für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse dieser Meta-Analyse sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,7727	1,117 ± nz	[0,277; 4,509]	0,8767
Risikodifferenz	0,0 %	0,6949	0,004 ± 0,005	[-0,006; 0,013]	0,4449

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage kein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Vortioxetin im Vergleich zu Placebo (OR 1,117, $p = 0,8767$; RD 0,004, $p = 0,4449$).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse zeigt.

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

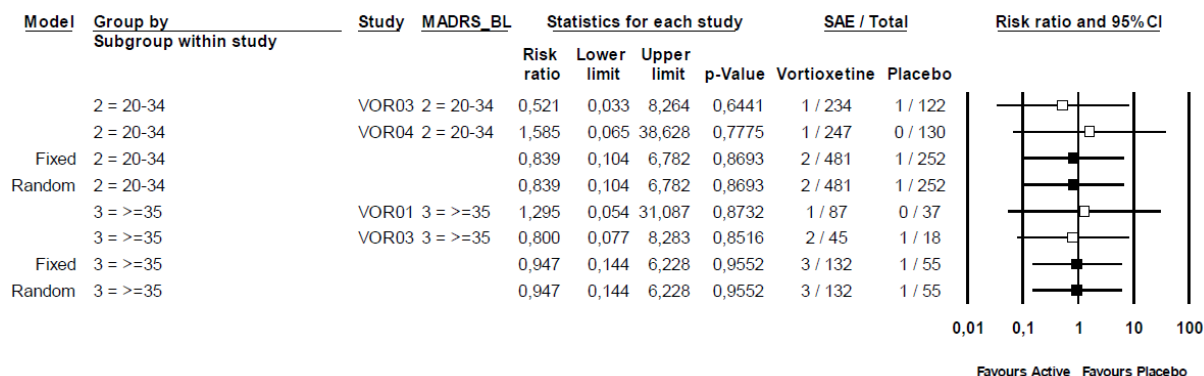


Abbildung 4-37: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,6059$; schwere MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,8107$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; 11492A bei mittelgradiger MDE und 13267A bei schwerer MDE nicht dargestellt, da in keinem der Behandlungsarme ein SAE aufgetreten ist und die verwendete Software den Komplettwert Null nicht verarbeiten kann; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,839; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil der Patienten, bei denen ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftrat ($p = 0,8693$) (Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse).

Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,947; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p = 0,9552$) in dem Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Sensitivitätsanalysen meta-analytisch berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der Analyse des Relativen Risikos bewerten zu können.

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamteffekt-schätzer Teilpopulation	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,6058	0,839 \pm nz	[0,103; 6,858]	0,8698

Gesamteffekt- schätzer Teilpopulation	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
schwere MDE	0,0 %	0,8101	0,950 ± nz	[0,134; 6,733]	0,9591
Risikodifferenz					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,7922	0,001 ± 0,005	[-0,009; 0,011]	0,8784
schwere MDE	0,0 %	0,9141	0,005 ± 0,017	[-0,028; 0,039]	0,7512
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Teilpopulationen für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse zeigen die Gesamteffektschätzer Odds Ratio und Risikodifferenz (*Random Effect Model*) bei homogener Datenlage sowohl bei der mittelgradigen MDE (OR 0,839; RD 0,001) als auch bei der schweren MDE (OR 0,950; RD 0,005) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Vortioxetin und Placebo (jeweils $p > 0,05$).

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigen die Sensitivitätsanalysen das Ergebnis der jeweiligen Hauptanalyse der Teilpopulation, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse zeigt.

4.3.1.3.1.10 Einzelne Unerwünschte Ereignisse – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
303	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UE ² (Definition: Auftreten oder Intensitätszunahme des UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 11.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
304	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UE ² (Definition: Auftreten oder Intensitätszunahme des UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 11.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
305	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UE ² (Definition: Auftreten oder Intensitätszunahme des UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 12.0, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
315	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UE ² (Definition: Auftreten des UE oder Anstieg des Schweregrads eines bei Behandlungsbeginn bestehenden UE oder einer gleichzeitigen medizinischen Diagnose während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 13.0, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
316	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UE ² (Definition: Auftreten des UE oder Anstieg des Schweregrads eines bei Behandlungsbeginn bestehenden UE oder einer gleichzeitigen medizinischen Diagnose während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 14.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
317	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UE ² (Definition: Auftreten des UE oder Anstieg des Schweregrads eines bei Behandlungsbeginn bestehenden UE oder einer gleichzeitigen medizinischen Diagnose während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 14.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
11492A	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UE ² (Definition: Auftreten des UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 10.0, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
11984A	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UE ² (Definition: Auftreten des UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 12.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
12541A	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UE ² (Definition: Auftreten des UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 12.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
13267A	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UE ² (Definition: Auftreten des UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 14.0, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
14122A	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UE ² (Definition: Auftreten des UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 15.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
CCT-002	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UE ² (Definition: Auftreten des UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation)

	Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 15.0, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
202	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UE ² (Definition: Auftreten des UE oder Anstieg des Schweregrads eines bei Behandlungsbeginn bestehenden UE oder einer gleichzeitigen medizinischen Diagnose während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 15.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
CCT-003	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UE ² (Definition: Auftreten des UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 15.1, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
¹ Einzelne Darstellung der folgenden UE: Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, vermehrtes Schwitzen, Asthenie ² Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte, medizinische Ereignis, das innerhalb einer klinischen Studie auftritt und welches nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zu der Behandlung innerhalb der klinischen Studie steht.	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.*

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
304	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
315	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
316	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
317	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11492A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11984A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12541A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
13267A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
14122A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CCT-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
202	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CCT-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 303

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts „Einzelne Unerwünschte Ereignisse“ wird für Studie 303 als niedrig eingestuft.

Studie 304

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird

daher als unklar eingeschätzt. Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts „Einzelne Unerwünschte Ereignisse“ wird für Studie 304 als niedrig eingestuft.

Studie 305

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts „Einzelne Unerwünschte Ereignisse“ wird für Studie 305 als niedrig eingestuft.

Studie 315

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts „Einzelne Unerwünschte Ereignisse“ wird für Studie 315 als niedrig eingestuft.

Studie 316

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts „Einzelne Unerwünschte Ereignisse“ wird für Studie 316 als niedrig eingestuft.

Studie 317

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts „Einzelne Unerwünschte Ereignisse“ wird für Studie 317 als niedrig eingestuft.

Studie 11492A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts „Einzelne Unerwünschte Ereignisse“ wird für Studie 11492A als niedrig eingestuft.

Studie 11984A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts „Einzelne Unerwünschte Ereignisse“ wird für Studie 11984A als niedrig eingestuft.

Studie 12541A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts „Einzelne Unerwünschte Ereignisse“ wird für Studie 12541A als niedrig eingestuft.

Studie 13267A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts „Einzelne Unerwünschte Ereignisse“ wird für Studie 13267A als niedrig eingestuft.

Studie 14122A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts „Einzelne Unerwünschte Ereignisse“ wird für Studie 14122A als niedrig eingestuft.

Studie CCT-002

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts „Einzelne Unerwünschte Ereignisse“ wird für Studie CCT-002 als niedrig eingestuft.

Studie 202

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts „Einzelne Unerwünschte Ereignisse“ wird für Studie 202 als niedrig eingestuft.

Studie CCT-003

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts „Einzelne Unerwünschte Ereignisse“ wird für Studie CCT-003 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Appetit vermindert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Appetit vermindert Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
303			
Vortioxetin 5 mg	299	2 (0,7)	na
Placebo	298	5 (1,7)	
304			
Vortioxetin 5 mg	153	2 (1,3)	na
Placebo	151	1 (0,7)	
305			
Vortioxetin 5 mg	140	0	na
Vortioxetin 10 mg	139	0	na
Placebo	140	0	
315			
Vortioxetin 15 mg	147	1 (0,7)	na
Vortioxetin 20 mg	154	4 (2,6)	na
Placebo	159	4 (2,5)	
316			
Vortioxetin 10 mg	155	2 (1,3)	na
Vortioxetin 20 mg	150	2 (1,3)	na
Placebo	157	1 (0,6)	
317			
Vortioxetin 10 mg	154	2 (1,3)	na
Vortioxetin 15 mg	151	2 (1,3)	na
Placebo	160	1 (0,6)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	1 (0,9)	na
Vortioxetin 10 mg	100	0	na
Placebo	105	1 (1,0)	
11984A			
Vortioxetin 5 mg	157	2 (1,3)	na
Vortioxetin 10 mg	151	1 (0,7)	na

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Appetit vermindert Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Placebo	148	2 (1,4)	
12541A			
Vortioxetin 5 mg	156	7 (4,5)	na
Placebo	145	2 (1,4)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	0	na
Vortioxetin 20 mg	151	5 (3,3)	na
Placebo	158	0	
14122A			
Vortioxetin 10 mg	195	1 (0,5)	na
Vortioxetin 20 mg	207	1 (0,5)	na
Placebo	196	0	
CCT-002			
Vortioxetin 5 mg	144	4 (2,8)	na
Vortioxetin 10 mg	148	0	na
Vortioxetin 20 mg	150	1 (0,7)	na
Placebo	151	1 (0,7)	
202			
Vortioxetin flexibel (10 mg oder 20 mg)	196	3 (1,5)	na
Placebo	191	1 (0,5)	
CCT-003			
Vortioxetin 5 mg	119	2 (1,7)	na
Vortioxetin 10 mg	122	0	na
Placebo	124	0	
Daten beruhen auf APTS KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014a, Takeda 2014b			

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Abnorme Träume aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Abnorme Träume Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
303			
Vortioxetin 5 mg	299	3 (1,0)	na
Placebo	298	3 (1,0)	
304			
Vortioxetin 5 mg	153	0	na
Placebo	151	0	
305			
Vortioxetin 5 mg	140	na*	na
Vortioxetin 10 mg	139	na*	na
Placebo	140	na*	
315			
Vortioxetin 15 mg	147	4 (7,2)	na
Vortioxetin 20 mg	154	6 (3,9)	na
Placebo	159	5 (3,1)	
316			
Vortioxetin 10 mg	155	4 (2,6)	na
Vortioxetin 20 mg	150	5 (3,3)	na
Placebo	157	2 (1,3)	
317			
Vortioxetin 10 mg	154	1 (0,6)	na
Vortioxetin 15 mg	151	3 (2,0)	na
Placebo	160	3 (1,9)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	1 (0,9)	na
Vortioxetin 10 mg	100	0	na
Placebo	105	0	
11984A			
Vortioxetin 5 mg	157	0	na
Vortioxetin 10 mg	151	0	na
Placebo	148	1 (0,7)	
12541A			
Vortioxetin 5 mg	156	1 (0,6)	na

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Abnorme Träume Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Placebo	145	0	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	0	na
Vortioxetin 20 mg	151	0	na
Placebo	158	1 (0,6)	
14122A			
Vortioxetin 10 mg	195	na*	na
Vortioxetin 20 mg	207	na*	na
Placebo	196	na*	
CCT-002			
Vortioxetin 5 mg	144	0	na
Vortioxetin 10 mg	148	0	na
Vortioxetin 20 mg	150	0	na
Placebo	151	1 (0,7)	
202			
Vortioxetin flexibel (10 mg oder 20 mg)	196	1 (0,5)	na
Placebo	191	1 (0,5)	
CCT-003			
Vortioxetin 5 mg	119	na*	na
Vortioxetin 10 mg	122	na*	na
Placebo	124	na*	
Daten beruhen auf APTS			
KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben			
*Dieses Unerwünschte Ereignis ist in der Tabelle der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in der Quelle nicht aufgeführt. Es wird somit davon ausgegangen, dass dieses unerwünschte Ereignis in der Studie nicht aufgetreten ist. In die weiteren Analysen in diesem Dossier ist diese Studie daher mit dem Ergebnis 0 eingeflossen.			
Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014a, Takeda 2014b			

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Schwindel Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
303			
Vortioxetin 5 mg	299	18 (6,0)	na
Placebo	298	19 (6,4)	
304			
Vortioxetin 5 mg	153	9 (5,9)	na
Placebo	151	7 (4,6)	
305			
Vortioxetin 5 mg	140	5 (3,6)	na
Vortioxetin 10 mg	139	9 (6,5)	na
Placebo	140	3 (2,1)	
315			
Vortioxetin 15 mg	147	13 (8,8)	na
Vortioxetin 20 mg	154	20 (13,0)	na
Placebo	159	5 (3,1)	
316			
Vortioxetin 10 mg	155	12 (7,7)	na
Vortioxetin 20 mg	150	7 (4,7)	na
Placebo	157	7 (4,5)	
317			
Vortioxetin 10 mg	154	6 (3,9)	na
Vortioxetin 15 mg	151	12 (7,9)	na
Placebo	160	15 (9,4)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	7 (6,5)	na
Vortioxetin 10 mg	100	7 (7,0)	na
Placebo	105	8 (7,6)	
11984A			
Vortioxetin 5 mg	157	5 (3,2)	na
Vortioxetin 10 mg	151	6 (4,0)	na
Placebo	148	10 (6,8)	
12541A			
Vortioxetin 5 mg	156	14 (9,0)	na

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Schwindel Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Placebo	145	10 (6,9)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	7 (4,6)	na
Vortioxetin 20 mg	151	8 (5,3)	na
Placebo	158	10 (6,3)	
14122A			
Vortioxetin 10 mg	195	8 (4,1)	na
Vortioxetin 20 mg	207	7 (3,4)	na
Placebo	196	7 (3,6)	
CCT-002			
Vortioxetin 5 mg	144	6 (4,2)	na
Vortioxetin 10 mg	148	6 (4,1)	na
Vortioxetin 20 mg	150	9 (6,0)	na
Placebo	151	3 (2,0)	
202			
Vortioxetin flexibel (10 mg oder 20 mg)	196	5 (2,6)	na
Placebo	191	5 (2,6)	
CCT-003			
Vortioxetin 5 mg	119	2 (1,7)	na
Vortioxetin 10 mg	122	2 (1,6)	na
Placebo	124	2 (1,6)	
Daten beruhen auf APTS KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014a, Takeda 2014b			

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Übelkeit Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
303			
Vortioxetin 5 mg	299	56 (18,7)	na
Placebo	298	26 (8,7)	
304			
Vortioxetin 5 mg	153	43 (28,1)	na
Placebo	151	16 (10,6)	
305			
Vortioxetin 5 mg	140	22 (15,7)	na
Vortioxetin 10 mg	139	18 (12,9)	na
Placebo	140	6 (4,3)	
315			
Vortioxetin 15 mg	147	49 (33,3)	na
Vortioxetin 20 mg	154	50 (32,5)	na
Placebo	159	16 (10,1)	
316			
Vortioxetin 10 mg	155	41 (26,5)	na
Vortioxetin 20 mg	150	43 (28,7)	na
Placebo	157	8 (5,1)	
317			
Vortioxetin 10 mg	154	46 (29,9)	na
Vortioxetin 15 mg	151	51 (33,8)	na
Placebo	160	17 (10,6)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	32 (29,6)	na
Vortioxetin 10 mg	100	38 (38,0)	na
Placebo	105	10 (9,5)	
11984A			
Vortioxetin 5 mg	157	26 (16,6)	na
Vortioxetin 10 mg	151	33 (21,9)	na
Placebo	148	13 (8,8)	
12541A			
Vortioxetin 5 mg	156	34 (21,8)	na

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Übelkeit Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Placebo	145	12 (8,3)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	40 (26,5)	na
Vortioxetin 20 mg	151	48 (31,8)	na
Placebo	158	16 (10,1)	
14122A			
Vortioxetin 10 mg	195	32 (16,4)	na
Vortioxetin 20 mg	207	43 (20,8)	na
Placebo	196	8 (4,1)	
CCT-002			
Vortioxetin 5 mg	144	25 (17,4)	na
Vortioxetin 10 mg	148	27 (18,2)	na
Vortioxetin 20 mg	150	37 (24,7)	na
Placebo	151	11 (7,3)	
202			
Vortioxetin flexibel (10 mg oder 20 mg)	196	40 (20,4)	na
Placebo	191	7 (3,7)	
CCT-003			
Vortioxetin 5 mg	119	20 (16,8)	na
Vortioxetin 10 mg	122	33 (27,0)	na
Placebo	124	8 (6,5)	
Daten beruhen auf APTS KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014a, Takeda 2014b			

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Diarrhö Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
303			
Vortioxetin 5 mg	299	34 (11,4)	na
Placebo	298	19 (6,4)	
304			
Vortioxetin 5 mg	153	14 (9,2)	na
Placebo	151	13 (8,6)	
305			
Vortioxetin 5 mg	140	3 (2,1)	na
Vortioxetin 10 mg	139	4 (2,9)	na
Placebo	140	2 (1,4)	
315			
Vortioxetin 15 mg	147	21 (14,3)	na
Vortioxetin 20 mg	154	11 (7,1)	na
Placebo	159	6 (3,8)	
316			
Vortioxetin 10 mg	155	17 (11,0)	na
Vortioxetin 20 mg	150	11 (7,3)	na
Placebo	157	13 (8,3)	
317			
Vortioxetin 10 mg	154	10 (6,5)	na
Vortioxetin 15 mg	151	15 (9,9)	na
Placebo	160	10 (6,3)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	9 (8,3)	na
Vortioxetin 10 mg	100	7 (7,0)	na
Placebo	105	5 (4,8)	
11984A			
Vortioxetin 5 mg	157	3 (1,9)	na
Vortioxetin 10 mg	151	8 (5,3)	na
Placebo	148	10 (6,8)	
12541A			
Vortioxetin 5 mg	156	8 (5,1)	na

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Diarrhö Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Placebo	145	10 (6,9)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	6 (4,0)	na
Vortioxetin 20 mg	151	11 (7,3)	na
Placebo	158	6 (3,8)	
14122A			
Vortioxetin 10 mg	195	4 (2,1)	na
Vortioxetin 20 mg	207	7 (3,4)	na
Placebo	196	2 (1,0)	
CCT-002			
Vortioxetin 5 mg	144	5 (3,5)	na
Vortioxetin 10 mg	148	6 (4,1)	na
Vortioxetin 20 mg	150	5 (3,3)	na
Placebo	151	12 (7,9)	
202			
Vortioxetin flexibel (10 mg oder 20 mg)	196	11 (5,6)	na
Placebo	191	5 (2,6)	
CCT-003			
Vortioxetin 5 mg	119	7 (5,9)	na
Vortioxetin 10 mg	122	9 (7,4)	na
Placebo	124	6 (4,8)	
Daten beruhen auf APTS KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014a, Takeda 2014b			

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Obstipation Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
303			
Vortioxetin 5 mg	299	8 (2,7)	na
Placebo	298	5 (1,7)	
304			
Vortioxetin 5 mg	153	6 (3,9)	na
Placebo	151	11 (7,3)	
305			
Vortioxetin 5 mg	140	3 (2,1)	na
Vortioxetin 10 mg	139	1 (0,7)	na
Placebo	140	1 (0,7)	
315			
Vortioxetin 15 mg	147	7 (4,8)	na
Vortioxetin 20 mg	154	14 (9,1)	na
Placebo	159	10 (6,3)	
316			
Vortioxetin 10 mg	155	10 (6,5)	na
Vortioxetin 20 mg	150	9 (6,0)	na
Placebo	157	4 (2,5)	
317			
Vortioxetin 10 mg	154	16 (10,4)	na
Vortioxetin 15 mg	151	14 (9,3)	na
Placebo	160	6 (3,8)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	1 (0,9)	na
Vortioxetin 10 mg	100	3 (3,0)	na
Placebo	105	1 (1,0)	
11984A			
Vortioxetin 5 mg	157	5 (3,2)	na
Vortioxetin 10 mg	151	3 (2,0)	na
Placebo	148	6 (4,1)	
12541A			
Vortioxetin 5 mg	156	10 (6,4)	na

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Obstipation Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Placebo	145	6 (4,1)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	4 (2,6)	na
Vortioxetin 20 mg	151	5 (3,3)	na
Placebo	158	2 (1,3)	
14122A			
Vortioxetin 10 mg	195	1 (0,5)	na
Vortioxetin 20 mg	207	0	na
Placebo	196	2 (1,0)	
CCT-002			
Vortioxetin 5 mg	144	6 (4,2)	na
Vortioxetin 10 mg	148	4 (2,7)	na
Vortioxetin 20 mg	150	8 (5,3)	na
Placebo	151	3 (2,0)	
202			
Vortioxetin flexibel (10 mg oder 20 mg)	196	6 (3,1)	na
Placebo	191	2 (1,0)	
CCT-003			
Vortioxetin 5 mg	119	2 (1,7)	na
Vortioxetin 10 mg	122	3 (2,5)	na
Placebo	124	3 (2,4)	
Daten beruhen auf APTS KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014a, Takeda 2014b			

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Erbrechen Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
303			
Vortioxetin 5 mg	299	8 (2,7)	na
Placebo	298	3 (1,0)	
304			
Vortioxetin 5 mg	153	7 (4,6)	na
Placebo	151	1 (0,7)	
305			
Vortioxetin 5 mg	140	2 (1,4)	na
Vortioxetin 10 mg	139	1 (0,7)	na
Placebo	140	2 (1,4)	
315			
Vortioxetin 15 mg	147	7 (4,8)	na
Vortioxetin 20 mg	154	11 (7,1)	na
Placebo	159	1 (0,6)	
316			
Vortioxetin 10 mg	155	8 (5,2)	na
Vortioxetin 20 mg	150	7 (4,7)	na
Placebo	157	2 (1,3)	
317			
Vortioxetin 10 mg	154	7 (4,5)	na
Vortioxetin 15 mg	151	18 (11,9)	na
Placebo	160	4 (2,5)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	2 (1,9)	na
Vortioxetin 10 mg	100	9 (9,0)	na
Placebo	105	1 (1,0)	
11984A			
Vortioxetin 5 mg	157	6 (3,8)	na
Vortioxetin 10 mg	151	7 (4,6)	na
Placebo	148	5 (3,4)	
12541A			
Vortioxetin 5 mg	156	4 (2,6)	na

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Erbrechen Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Placebo	145	0	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	4 (2,6)	na
Vortioxetin 20 mg	151	5 (3,3)	na
Placebo	158	1 (0,6)	
14122A			
Vortioxetin 10 mg	195	5 (2,6)	na
Vortioxetin 20 mg	207	7 (3,4)	na
Placebo	196	0	
CCT-002			
Vortioxetin 5 mg	144	2 (1,4)	na
Vortioxetin 10 mg	148	1 (0,7)	na
Vortioxetin 20 mg	150	6 (4,0)	na
Placebo	151	1 (0,7)	
202			
Vortioxetin flexibel (10 mg oder 20 mg)	196	7 (3,6)	na
Placebo	191	0	
CCT-003			
Vortioxetin 5 mg	119	3 (2,5)	na
Vortioxetin 10 mg	122	2 (1,6)	na
Placebo	124	3 (2,4)	
Daten beruhen auf APTS KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014a, Takeda 2014b			

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Pruritus generalisiert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Pruritus generalisiert Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
303			
Vortioxetin 5 mg	299	2 (0,7)	na
Placebo	298	0	
304			
Vortioxetin 5 mg	153	0	na
Placebo	151	1 (0,7)	
305			
Vortioxetin 5 mg	140	na*	na
Vortioxetin 10 mg	139	na*	na
Placebo	140	na*	
315			
Vortioxetin 15 mg	147	0	na
Vortioxetin 20 mg	154	2 (1,3)	na
Placebo	159	0	
316			
Vortioxetin 10 mg	155	4 (2,6)	na
Vortioxetin 20 mg	150	5 (3,3)	na
Placebo	157	3 (1,9)	
317			
Vortioxetin 10 mg	154	1 (0,6)	na
Vortioxetin 15 mg	151	2 (1,3)	na
Placebo	160	2 (1,3)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	0	na
Vortioxetin 10 mg	100	3 (3,0)	na
Placebo	105	0	
11984A			
Vortioxetin 5 mg	157	2 (1,3)	na
Vortioxetin 10 mg	151	3 (2,0)	na
Placebo	148	0	
12541A			
Vortioxetin 5 mg	156	1 (0,6)	na

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Pruritus generalisiert Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Placebo	145	0	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	5 (3,3)	na
Vortioxetin 20 mg	151	3 (2,0)	na
Placebo	158	1 (0,6)	
14122A			
Vortioxetin 10 mg	195	1 (0,5)	na
Vortioxetin 20 mg	207	2 (1,0)	na
Placebo	196	1 (0,5)	
CCT-002			
Vortioxetin 5 mg	144	0	na
Vortioxetin 10 mg	148	2 (1,4)	na
Vortioxetin 20 mg	150	3 (2,0)	na
Placebo	151	0	
202			
Vortioxetin flexibel (10 mg oder 20 mg)	196	2 (1,0)	na
Placebo	191	0	
CCT-003			
Vortioxetin 5 mg	119	na*	na
Vortioxetin 10 mg	122	na*	na
Placebo	124	na*	
<p>Daten beruhen auf APTS</p> <p>KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben</p> <p>*Dieses Unerwünschte Ereignis ist in der Tabelle der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in der Quelle nicht aufgeführt. Es wird somit davon ausgegangen, dass dieses unerwünschte Ereignis in der Studie nicht aufgetreten ist. In die weiteren Analysen in diesem Dossier ist diese Studie daher mit dem Ergebnis 0 eingeflossen.</p> <p>Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014a, Takeda 2014b</p>			

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schläfrigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Schläfrigkeit Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
303			
Vortioxetin 5 mg	299	9 (3,0)	na
Placebo	298	9 (3,0)	
304			
Vortioxetin 5 mg	153	9 (5,9)	na
Placebo	151	6 (4,0)	
305			
Vortioxetin 5 mg	140	3 (2,1)	na
Vortioxetin 10 mg	139	3 (2,2)	na
Placebo	140	2 (1,4)	
315			
Vortioxetin 15 mg	147	3 (2,0)	na
Vortioxetin 20 mg	154	6 (3,9)	na
Placebo	159	5 (3,1)	
316			
Vortioxetin 10 mg	155	7 (4,5)	na
Vortioxetin 20 mg	150	7 (4,7)	na
Placebo	157	5 (3,2)	
317			
Vortioxetin 10 mg	154	4 (2,6)	na
Vortioxetin 15 mg	151	6 (4,0)	na
Placebo	160	2 (1,3)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	2 (1,9)	na
Vortioxetin 10 mg	100	3 (3,0)	na
Placebo	105	2 (1,9)	
11984A			
Vortioxetin 5 mg	157	4 (2,5)	na
Vortioxetin 10 mg	151	5 (3,3)	na
Placebo	148	5 (3,4)	
12541A			
Vortioxetin 5 mg	156	4 (2,6)	na

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Schläfrigkeit Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Placebo	145	3 (2,1)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	3 (2,0)	na
Vortioxetin 20 mg	151	0 (0,0)	na
Placebo	158	3 (1,9)	
14122A			
Vortioxetin 10 mg	195	1 (0,5)	na
Vortioxetin 20 mg	207	8 (3,9)	na
Placebo	196	1 (0,5)	
CCT-002			
Vortioxetin 5 mg	144	7 (4,9)	na
Vortioxetin 10 mg	148	7 (4,7)	na
Vortioxetin 20 mg	150	6 (4,0)	na
Placebo	151	2 (1,3)	
202			
Vortioxetin flexibel (10 mg oder 20 mg)	196	4 (2,0)	na
Placebo	191	1 (0,5)	
CCT-003			
Vortioxetin 5 mg	119	7 (5,9)	na
Vortioxetin 10 mg	122	12 (9,8)	na
Placebo	124	8 (6,5)	
Daten beruhen auf APTS KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014a, Takeda 2014b			

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Schlaflosigkeit Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
303			
Vortioxetin 5 mg	299	6 (2,0)	na
Placebo	298	7 (2,3)	
304			
Vortioxetin 5 mg	153	5 (3,3)	na
Placebo	151	6 (4,0)	
305			
Vortioxetin 5 mg	140	2 (1,4)	na
Vortioxetin 10 mg	139	2 (1,4)	na
Placebo	140	0 (0,0)	
315			
Vortioxetin 15 mg	147	2 (1,4)	na
Vortioxetin 20 mg	154	9 (5,8)	na
Placebo	159	8 (5,0)	
316			
Vortioxetin 10 mg	155	5 (3,2)	na
Vortioxetin 20 mg	150	2 (1,3)	na
Placebo	157	6 (3,8)	
317			
Vortioxetin 10 mg	154	4 (2,6)	na
Vortioxetin 15 mg	151	6 (4,0)	na
Placebo	160	4 (2,5)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	7 (6,5)	na
Vortioxetin 10 mg	100	6 (6,0)	na
Placebo	105	5 (4,8)	
11984A			
Vortioxetin 5 mg	157	11 (7,0)	na
Vortioxetin 10 mg	151	3 (2,0)	na
Placebo	148	6 (4,1)	

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Schlaflosigkeit Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
12541A			
Vortioxetin 5 mg	156	3 (1,9)	na
Placebo	145	4 (2,8)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	0 (0,0)	na
Vortioxetin 20 mg	151	2 (1,3)	na
Placebo	158	3 (1,9)	
14122A			
Vortioxetin 10 mg	195	5 (2,6)	na
Vortioxetin 20 mg	207	2 (1,0)	na
Placebo	196	1 (0,5)	
CCT-002			
Vortioxetin 5 mg	144	2 (1,4)	na
Vortioxetin 10 mg	148	2 (1,4)	na
Vortioxetin 20 mg	150	7 (4,7)	na
Placebo	151	0	
202			
Vortioxetin flexibel (10 mg oder 20 mg)	196	3 (1,5)	na
Placebo	191	4 (2,1)	
CCT-003			
Vortioxetin 5 mg	119	2 (1,7)	na
Vortioxetin 10 mg	122	0	na
Placebo	124	1 (0,8)	
Daten beruhen auf APTS			
KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben			
Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014a, Takeda 2014b			

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Kopfschmerzen Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
303			
Vortioxetin 5 mg	299	50 (16,7)	na
Placebo	298	43 (14,4)	
304			
Vortioxetin 5 mg	153	22 (14,4)	na
Placebo	151	18 (11,9)	
305			
Vortioxetin 5 mg	140	15 (10,7)	na
Vortioxetin 10 mg	139	7 (5,0)	na
Placebo	140	11 (7,9)	
315			
Vortioxetin 15 mg	147	25 (17,0)	na
Vortioxetin 20 mg	154	17 (11,0)	na
Placebo	159	18 (11,3)	
316			
Vortioxetin 10 mg	155	23 (14,8)	na
Vortioxetin 20 mg	150	21 (14,0)	na
Placebo	157	16 (10,2)	
317			
Vortioxetin 10 mg	154	24 (15,6)	na
Vortioxetin 15 mg	151	25 (16,6)	na
Placebo	160	29 (18,1)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	23 (21,3)	na
Vortioxetin 10 mg	100	25 (25,0)	na
Placebo	105	26 (24,8)	
11984A			
Vortioxetin 5 mg	157	16 (10,2)	na
Vortioxetin 10 mg	151	19 (12,6)	na
Placebo	148	24 (16,2)	
12541A			
Vortioxetin 5 mg	156	18 (11,5)	na

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Kopfschmerzen Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Placebo	145	25 (17,2)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	16 (10,6)	na
Vortioxetin 20 mg	151	19 (12,6)	na
Placebo	158	12 (7,6)	
14122A			
Vortioxetin 10 mg	195	16 (8,2)	na
Vortioxetin 20 mg	207	26 (12,6)	na
Placebo	196	14 (7,1)	
CCT-002			
Vortioxetin 5 mg	144	15 (10,4)	na
Vortioxetin 10 mg	148	18 (12,2)	na
Vortioxetin 20 mg	150	18 (12,0)	na
Placebo	151	16 (10,6)	
202			
Vortioxetin flexibel (10 mg oder 20 mg)	196	20 (10,2)	na
Placebo	191	15 (7,9)	
CCT-003			
Vortioxetin 5 mg	119	9 (7,6)	na
Vortioxetin 10 mg	122	5 (4,1)	na
Placebo	124	7 (5,6)	
Daten beruhen auf APTS KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014a, Takeda 2014b			

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Tremor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Tremor Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
303			
Vortioxetin 5 mg	299	1 (0,3)	na
Placebo	298	1 (0,3)	
304			
Vortioxetin 5 mg	153	2 (1,3)	na
Placebo	151	0	
305			
Vortioxetin 5 mg	140	0	na
Vortioxetin 10 mg	139	1 (0,7)	na
Placebo	140	0	
315			
Vortioxetin 15 mg	147	1 (0,7)	na
Vortioxetin 20 mg	154	1 (0,6)	na
Placebo	159	1 (0,6)	
316			
Vortioxetin 10 mg	155	1 (0,6)	na
Vortioxetin 20 mg	150	0	na
Placebo	157	1 (0,6)	
317			
Vortioxetin 10 mg	154	0	na
Vortioxetin 15 mg	151	3 (2,0)	na
Placebo	160	0	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	5 (4,6)	na
Vortioxetin 10 mg	100	0	na
Placebo	105	3 (2,9)	
11984A			
Vortioxetin 5 mg	157	3 (1,9)	na
Vortioxetin 10 mg	151	0	na
Placebo	148	1 (0,7)	
12541A			
Vortioxetin 5 mg	156	1 (0,6)	na

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Tremor Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Placebo	145	0	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	2 (1,3)	na
Vortioxetin 20 mg	151	4 (2,6)	na
Placebo	158	0	
14122A			
Vortioxetin 10 mg	195	1 (0,5)	na
Vortioxetin 20 mg	207	1 (0,5)	na
Placebo	196	0	
CCT-002			
Vortioxetin 5 mg	144	na*	na
Vortioxetin 10 mg	148	na*	na
Vortioxetin 20 mg	150	na*	na
Placebo	151	na*	
202			
Vortioxetin flexibel (10 mg oder 20 mg)	196	na*	na
Placebo	191	na*	
CCT-003			
Vortioxetin 5 mg	119	na*	na
Vortioxetin 10 mg	122	na*	na
Placebo	124	na*	
Daten beruhen auf APTS			
KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben			
*Dieses Unerwünschte Ereignis ist in der Tabelle der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in der Quelle nicht aufgeführt. Es wird somit davon ausgegangen, dass dieses unerwünschte Ereignis in der Studie nicht aufgetreten ist. In die weiteren Analysen in diesem Dossier ist diese Studie daher mit dem Ergebnis 0 eingeflossen.			
Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014a, Takeda 2014b			

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Mundtrockenheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Mundtrockenheit Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
303			
Vortioxetin 5 mg	299	25 (8,4)	na
Placebo	298	18 (6,0)	
304			
Vortioxetin 5 mg	153	16 (10,5)	na
Placebo	151	11 (7,3)	
305			
Vortioxetin 5 mg	140	3 (2,1)	na
Vortioxetin 10 mg	139	3 (2,2)	na
Placebo	140	3 (2,1)	
315			
Vortioxetin 15 mg	147	14 (9,5)	na
Vortioxetin 20 mg	154	21 (13,6)	na
Placebo	159	15 (9,4)	
316			
Vortioxetin 10 mg	155	6 (3,9)	na
Vortioxetin 20 mg	150	7 (4,7)	na
Placebo	157	14 (8,9)	
317			
Vortioxetin 10 mg	154	24 (15,6)	na
Vortioxetin 15 mg	151	8 (5,3)	na
Placebo	160	11 (6,9)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	8 (7,4)	na
Vortioxetin 10 mg	100	8 (8,0)	na
Placebo	105	7 (6,7)	
11984A			
Vortioxetin 5 mg	157	9 (5,7)	na
Vortioxetin 10 mg	151	6 (4,0)	na
Placebo	148	11 (7,4)	
12541A			
Vortioxetin 5 mg	156	10 (6,4)	na

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Mundtrockenheit Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Placebo	145	7 (4,8)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	5 (3,3)	na
Vortioxetin 20 mg	151	9 (6,0)	na
Placebo	158	5 (3,2)	
14122A			
Vortioxetin 10 mg	195	4 (2,1)	na
Vortioxetin 20 mg	207	7 (3,4)	na
Placebo	196	6 (3,1)	
CCT-002			
Vortioxetin 5 mg	144	3 (2,1)	na
Vortioxetin 10 mg	148	6 (4,1)	na
Vortioxetin 20 mg	150	9 (6,0)	na
Placebo	151	3 (2,0)	
202			
Vortioxetin flexibel (10 mg oder 20 mg)	196	6 (3,1)	na
Placebo	191	8 (4,2)	
CCT-003			
Vortioxetin 5 mg	119	1 (0,8)	na
Vortioxetin 10 mg	122	2 (0,5)	na
Placebo	124	1 (0,8)	
Daten beruhen auf APTS KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014a, Takeda 2014b			

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Vermehrtes Schwitzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Vermehrtes Schwitzen Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
303			
Vortioxetin 5 mg	299	3 (1,0)	na
Placebo	298	7 (2,3)	
304			
Vortioxetin 5 mg	153	4 (2,6)	na
Placebo	151	4 (2,6)	
305			
Vortioxetin 5 mg	140	3 (2,1)	na
Vortioxetin 10 mg	139	2 (1,4)	na
Placebo	140	1 (0,7)	
315			
Vortioxetin 15 mg	147	1 (0,7)	na
Vortioxetin 20 mg	154	3 (1,9)	na
Placebo	159	3 (1,9)	
316			
Vortioxetin 10 mg	155	2 (1,3)	na
Vortioxetin 20 mg	150	0	na
Placebo	157	2 (1,3)	
317			
Vortioxetin 10 mg	154	3 (1,9)	na
Vortioxetin 15 mg	151	2 (1,3)	na
Placebo	160	2 (1,3)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	3 (2,8)	na
Vortioxetin 10 mg	100	10 (10,0)	na
Placebo	105	2 (1,9)	
11984A			
Vortioxetin 5 mg	157	5 (3,2)	na
Vortioxetin 10 mg	151	3 (2,0)	na
Placebo	148	1 (0,7)	
12541A			
Vortioxetin 5 mg	156	6 (3,8)	na

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Vermehrtes Schwitzen Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Placebo	145	4 (2,8)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	5 (3,3)	na
Vortioxetin 20 mg	151	0	na
Placebo	158	6 (3,8)	
14122A			
Vortioxetin 10 mg	195	1 (0,5)	na
Vortioxetin 20 mg	207	0	na
Placebo	196	0	
CCT-002			
Vortioxetin 5 mg	144	3 (2,1)	na
Vortioxetin 10 mg	148	3 (2,0)	na
Vortioxetin 20 mg	150	3 (2,0)	na
Placebo	151	2 (1,3)	
202			
Vortioxetin flexibel (10 mg oder 20 mg)	196	1 (0,5)	na
Placebo	191	3 (1,6)	
CCT-003			
Vortioxetin 5 mg	119	na*	na
Vortioxetin 10 mg	122	na*	na
Placebo	124	na*	
<p>Daten beruhen auf APTS</p> <p>KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben</p> <p>*Dieses Unerwünschte Ereignis ist in der Tabelle der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in der Quelle nicht aufgeführt. Es wird somit davon ausgegangen, dass dieses unerwünschte Ereignis in der Studie nicht aufgetreten ist. In die weiteren Analysen in diesem Dossier ist diese Studie daher mit dem Ergebnis 0 eingeflossen.</p> <p>Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014a, Takeda 2014b</p>			

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Asthenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Asthenie Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
303			
Vortioxetin 5 mg	299	na*	na
Placebo	298	na*	
304			
Vortioxetin 5 mg	153	0	na
Placebo	151	0	
305			
Vortioxetin 5 mg	140	na*	na
Vortioxetin 10 mg	139	na*	na
Placebo	140	na*	
315			
Vortioxetin 15 mg	147	0	na
Vortioxetin 20 mg	154	1 (0,6)	na
Placebo	159	0	
316			
Vortioxetin 10 mg	155	na*	na
Vortioxetin 20 mg	150	na*	na
Placebo	157	na*	
317			
Vortioxetin 10 mg	154	na*	na
Vortioxetin 15 mg	151	na*	na
Placebo	160	na*	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	0	na
Vortioxetin 10 mg	100	2 (2,0)	na
Placebo	105	0	
11984A			
Vortioxetin 5 mg	157	0	na
Vortioxetin 10 mg	151	0	na
Placebo	148	1 (0,7)	
12541A			
Vortioxetin 5 mg	156	4 (2,6)	na

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Asthenie Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Placebo	145	2 (1,4)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	0	na
Vortioxetin 20 mg	151	0	na
Placebo	158	1 (0,6)	
14122A			
Vortioxetin 10 mg	195	na*	na
Vortioxetin 20 mg	207	na*	na
Placebo	196	na*	
CCT-002			
Vortioxetin 5 mg	144	0	na
Vortioxetin 10 mg	148	1 (0,7)	na
Vortioxetin 20 mg	150	2 (1,3)	na
Placebo	151	0	
202			
Vortioxetin flexibel (10 mg oder 20 mg)	196	0	na
Placebo	191	2 (1,0)	
CCT-003			
Vortioxetin 5 mg	119	na*	na
Vortioxetin 10 mg	122	na*	na
Placebo	124	na*	
Daten beruhen auf APTS			
KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben			
*Dieses Unerwünschte Ereignis ist in der Tabelle der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in der Quelle nicht aufgeführt. Es wird somit davon ausgegangen, dass dieses unerwünschte Ereignis in der Studie nicht aufgetreten ist. In die weiteren Analysen in diesem Dossier ist diese Studie daher mit dem Ergebnis 0 eingeflossen.			
Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014a, Takeda 2014b			

Unter dem Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse werden die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen verminderter Appetit, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, vermehrtes Schwitzen und Asthenie einzeln dargestellt und ausgewertet. In allen 14 relevanten Studien wurde dieser Endpunkt anhand der

Anzahl Patienten mit dem jeweiligen unerwünschten Ereignis berichtet. In den Studien wurde der Endpunkt vornehmlich deskriptiv dargestellt. Eine Auswertung des Relativen Risikos erfolgte in den Studienunterlagen nicht.

Das unerwünschte Ereignis Appetit vermindert wurde in den Studien für Vortioxetin von 0 % bis 4,5 % der Patienten und für Placebo von 0 % bis 2,5 % der Patienten berichtet.

Das unerwünschte Ereignis Abnorme Träume wurde in den Studien für Vortioxetin von 0 % bis 7,2 % der Patienten und für Placebo von 0 % bis 3,1 % der Patienten berichtet.

Das unerwünschte Ereignis Schwindel wurde in den Studien für Vortioxetin von 1,6 % bis 13,0 % der Patienten und für Placebo von 1,6 % bis 9,4 % der Patienten berichtet.

Das unerwünschte Ereignis Übelkeit wurde in den Studien für Vortioxetin von 12,9 % bis 38,0 % der Patienten und für Placebo von 3,7 % bis 10,6 % der Patienten berichtet.

Das unerwünschte Ereignis Diarrhö wurde in den Studien für Vortioxetin von 1,9 % bis 14,3 % der Patienten und für Placebo von 1,0 % bis 8,6 % der Patienten berichtet.

Das unerwünschte Ereignis Obstipation wurde in den Studien für Vortioxetin von 0 % bis 10,4 % der Patienten und für Placebo von 0,7 % bis 7,3 % der Patienten berichtet.

Das unerwünschte Ereignis Erbrechen wurde in den Studien für Vortioxetin von 0,7 % bis 11,9 % der Patienten und für Placebo von 0 % bis 3,4 % der Patienten berichtet.

Das unerwünschte Ereignis Pruritus generalisiert wurde in den Studien für Vortioxetin von 0 % bis 3,3 % der Patienten und für Placebo von 0 % bis 1,9 % der Patienten berichtet.

Das unerwünschte Ereignis Schläfrigkeit wurde in den Studien für Vortioxetin von 0 % bis 9,8 % der Patienten und für Placebo von 0,5 % bis 6,5 % der Patienten berichtet.

Das unerwünschte Ereignis Schlaflosigkeit wurde in den Studien für Vortioxetin von 0 % bis 6,5 % der Patienten und für Placebo von 0 % bis 5,0 % der Patienten berichtet.

Das unerwünschte Ereignis Kopfschmerzen wurde in den Studien für Vortioxetin von 4,1 % bis 25,0 % der Patienten und für Placebo von 5,6 % bis 24,8 % der Patienten berichtet.

Das unerwünschte Ereignis Tremor wurde in den Studien für Vortioxetin von 0 % bis 4,6 % der Patienten und für Placebo von 0 % bis 2,9 % der Patienten berichtet.

Das unerwünschte Ereignis Mundtrockenheit wurde in den Studien für Vortioxetin von 0,5 % bis 15,6 % der Patienten und für Placebo von 0,8 % bis 9,4 % der Patienten berichtet.

Das unerwünschte Ereignis Vermehrtes Schwitzen wurde in den Studien für Vortioxetin von 0 % bis 10,0 % der Patienten und für Placebo von 0 % bis 3,8 % der Patienten berichtet.

Das unerwünschte Ereignis Asthenie wurde in den Studien für Vortioxetin von 0 % bis 2,6 % der Patienten und für Placebo von 0 % bis 1,4 % der Patienten berichtet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt, zeigen die Ergebnisse der 14 relevanten Studien einen Beleg für eine substanzielle Heterogenität der Datenlage bezüglich des Behandlungseffektes. Eine meta-analytische Zusammenfassung aller 14 Studien ist gemäß G-BA Methodik nicht sinnvoll. Diese substanzielle Heterogenität wird vor allem durch regionale Faktoren verursacht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Aus diesem Grund werden im Folgenden die Ergebnisse der europäischen Studien meta-analytisch pro Einzelnem Unerwünschtem Ereignis zusammengefasst (Studie 305, 11492A, 13267A).

Die Ergebnisse der Studien mit 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse dieser Meta-Analysen sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland.

➤ Appetit vermindert

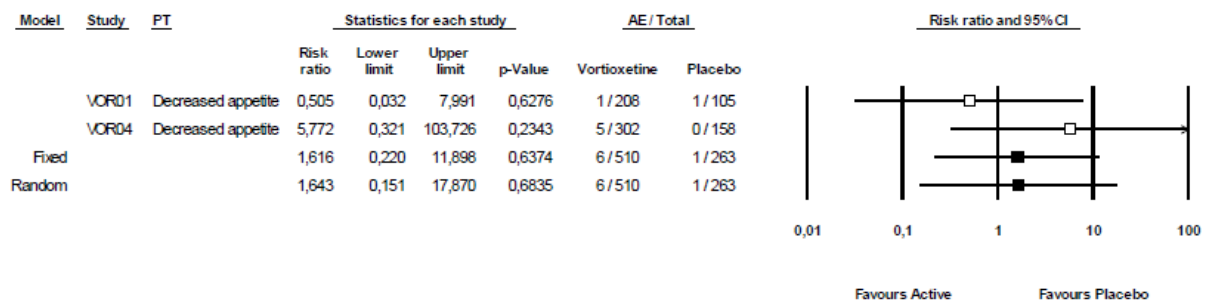


Abbildung 4-38: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Appetit vermindert (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=30,0\%$, $p = 0,2321$

[VOR01 = 11492A, VOR04 = 13267A; VOR03 = 305 nicht dargestellt, da dieses UE in keinem der Behandlungsarme aufgetreten ist und die verwendete Software den Kompletzwert Null nicht verarbeiten kann]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,643; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Appetit vermindert zeigt bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis verminderter Appetit berichteten ($p = 0,6835$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Appetit vermindert bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet. Für die Auswertung des Odds Ratio konnten ebenso wie bei der dargestellten Auswertung des Relativen Risikos 2 der 3 Vortioxetin-Studien verwendet werden. Die Studie 305 floss nicht in die Berechnung der Meta-Analyse ein, da in keinem der Behandlungsarme das unerwünschte Ereignis verminderter Appetit berichtet wurde und die verwendete Analyse-

Software den Kompletzwert Null nicht verarbeiten kann. Bei der Auswertung der Risikodifferenz konnten die Ergebnisse aller 3 Studien berücksichtigt werden.

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Appetit vermindert; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	30,3 %	0,2310	1,655 ± nz	[0,149; 18,362]	0,6815
Risikodifferenz	36,6 %	0,2067	0,004 ± 0,006	[-0,008; 0,015]	0,5204

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Appetit vermindert zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei fehlendem Hinweis auf Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis verminderter Appetit berichteten (OR 1,655, p = 0,6815; RD 0,004, p = 0,5204; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Appetit vermindert zeigt.

➤ Abnorme Träume

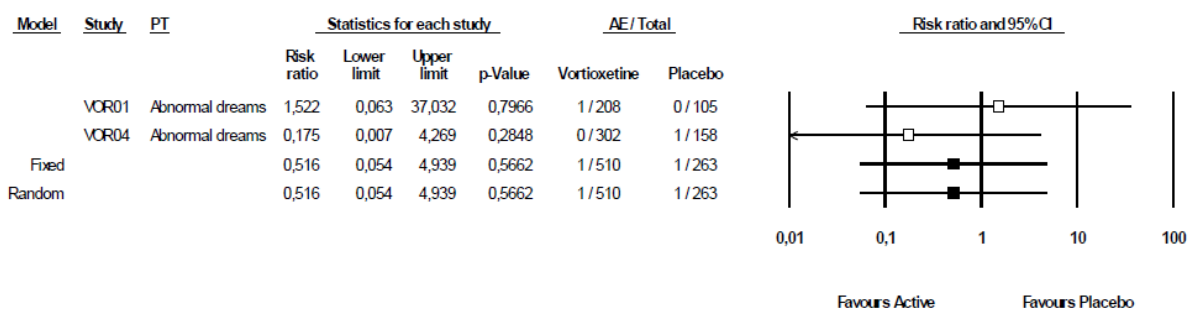


Abbildung 4-39: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Abnorme Träume (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: I²=0,0 %, p = 0,3478

[VOR01 = 11492A, VOR04 = 13267A; VOR03 = 305 nicht dargestellt, da dieses UE in keinem der Behandlungsarme aufgetreten ist und die verwendete Software den Kompletzwert Null nicht verarbeiten kann]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,516; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Abnorme Träume zeigt bei homogener Datenlage keinen

statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Abnorme Träume berichteten ($p = 0,5662$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Abnorme Träume bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet. Für die Auswertung des Odds Ratio konnten ebenso wie bei der dargestellten Auswertung des Relativen Risikos 2 der 3 Vortioxetin-Studien verwendet werden. Die Studie 305 floss nicht in die Berechnung der Meta-Analyse ein, da in keinem der Behandlungsarme das unerwünschte Ereignis Abnorme Träume berichtet wurde und die verwendete Analyse-Software den Komplettwert Null nicht verarbeiten kann. Bei der Auswertung der Risikodifferenz konnten die Ergebnisse aller 3 Studien berücksichtigt werden.

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Abnorme Träume; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,3477	0,514 ± nz	[0,053; 4,967]	0,5653
Risikodifferenz	0,0 %	0,6390	-0,001 ± 0,004	[-0,009; 0,007]	0,8793

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Abnorme Träume zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Abnorme Träume berichteten (OR 0,514, $p = 0,5653$; RD -0,001, $p = 0,8793$; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Abnorme Träume zeigt.

➤ **Schwindel**

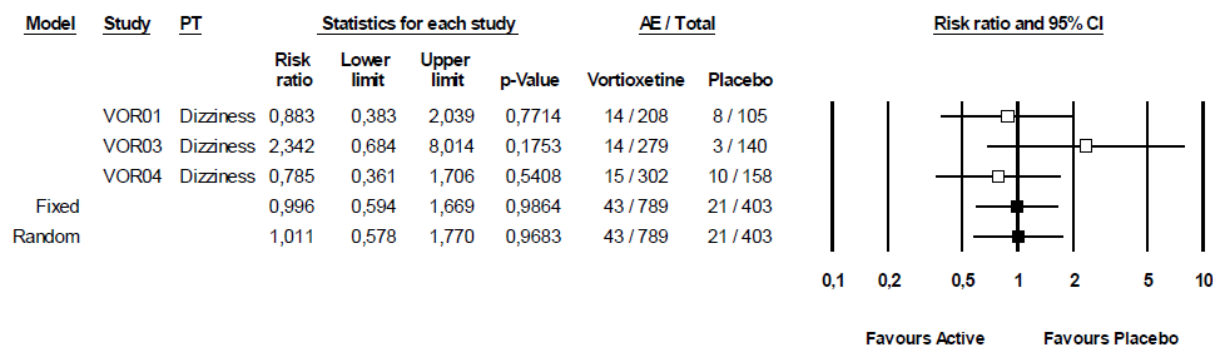


Abbildung 4-40: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schwindel (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
 Heterogenität: $I^2=12,9\%$, $p = 0,3173$
 [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,011; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schwindel zeigt bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Schwindel berichteten ($p = 0,9683$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schwindel bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schwindel; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffektschätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	13,9 %	0,3132	1,020 \pm nz	[0,562; 1,854]	0,9472
Risikodifferenz	20,3 %	0,2853	0,007 \pm 0,015	[-0,022; 0,037]	0,6125

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schwindel zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei fehlendem Hinweis auf Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil

Patienten, die das unerwünschte Ereignis Schwindel berichteten (OR 1,020, $p = 0,9472$; RD 0,007, $p = 0,6125$; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schwindel zeigt.

➤ Übelkeit

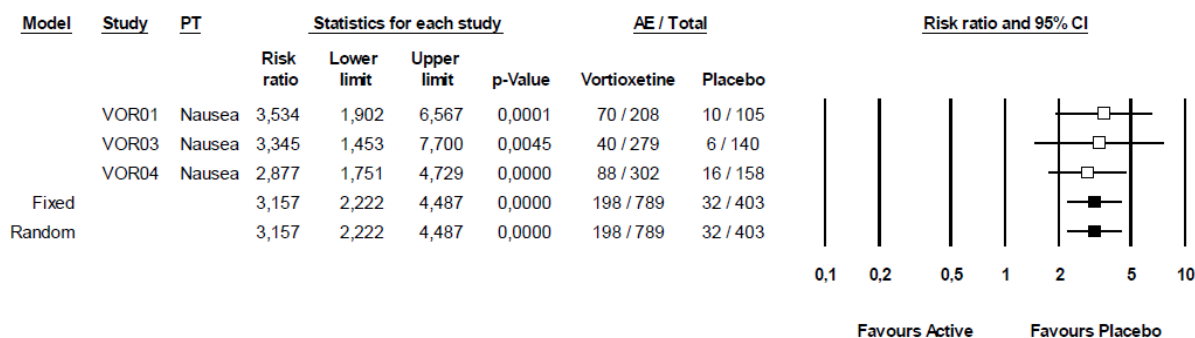


Abbildung 4-41: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,8696$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (3,157; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit zeigt bei homogener Datenlage unter Vortioxetin einen statistisch signifikant höheren Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Übelkeit berichteten, im Vergleich zu Placebo ($p < 0,0001$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,8255	4,001 \pm nz	[2,686; 5,960]	<0,0001
Risikodifferenz	77,7 %	0,0113	0,172 \pm 0,043	[0,089; 0,0256]	<0,0001

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit zeigt der Gesamteffektschätzer Odds Ratio bei homogener Datenlage einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (4,001, $p < 0,0001$; *Random Effect Model*).

Der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz zeigt bei einem Beleg für eine substantielle Heterogenität der Datenlage ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Übelkeit berichteten (0,172, $p < 0,0001$; *Random Effect Model*). Der Beleg für die substantielle Heterogenität wird vor allem durch die hohe Risikodifferenz der Studie 11492A im Gegensatz zu der niedrigen Risikodifferenz der Studie 305 verursacht. Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

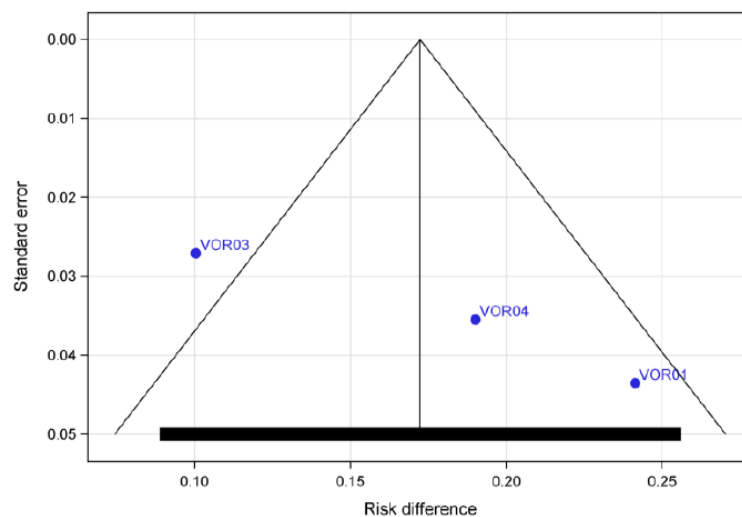


Abbildung 4-42: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit (Risikodifferenz) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=77,7\%$, $p = 0,0113$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse, die einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit zeigt.

➤ **Diarrhö**

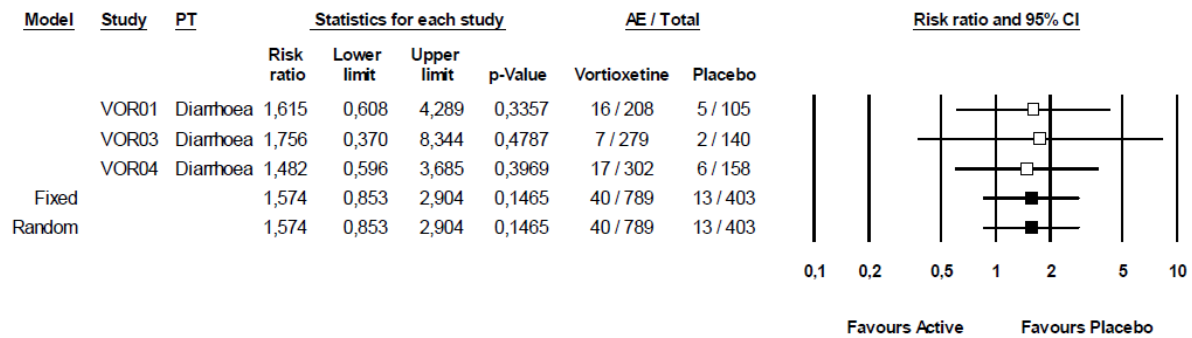


Abbildung 4-43: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Diarrhö (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
 Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,9810$
 [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,574; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Diarrhö zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Diarrhö berichteten ($p = 0,1465$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Diarrhö bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Diarrhö; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffektschätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,9821	1,611 \pm nz	[0,849; 3,055]	0,1443
Risikodifferenz	0,0 %	0,8257	0,015 \pm 0,011	[-0,005; 0,036]	0,1406

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Diarrhö zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das

unerwünschte Ereignis Diarrhö berichteten (OR 1,611, $p = 0,1443$; RD 0,015, $p = 0,1406$; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Diarrhö zeigt.

➤ Obstipation

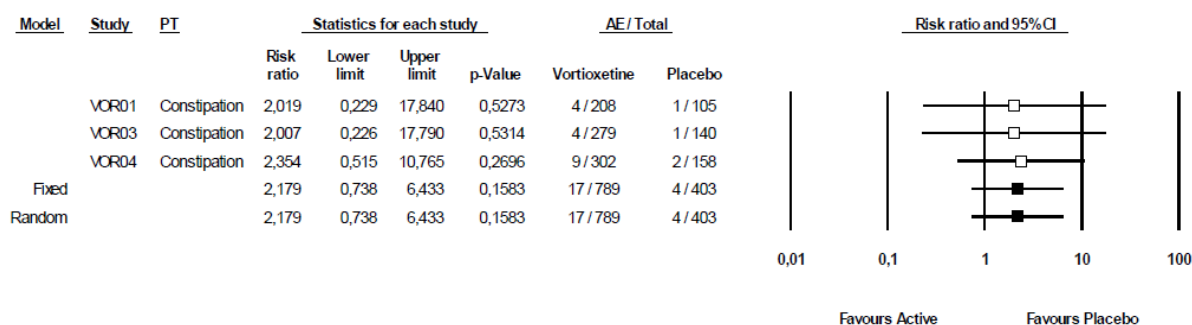


Abbildung 4-44: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Obstipation (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0$ %, $p = 0,9900$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (2,179; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Obstipation zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Obstipation berichteten ($p = 0,1583$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Obstipation; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,9891	2,207 \pm nz	[0,737; 6,608]	0,1571
Risikodifferenz	0,0 %	0,8337	0,011 \pm 0,007	[-0,003; 0,024]	0,1253

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Obstipation zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Obstipation berichteten (OR 2,207, $p = 0,1571$; RD 0,011, $p = 0,1253$; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Obstipation zeigt.

➤ **Erbrechen**

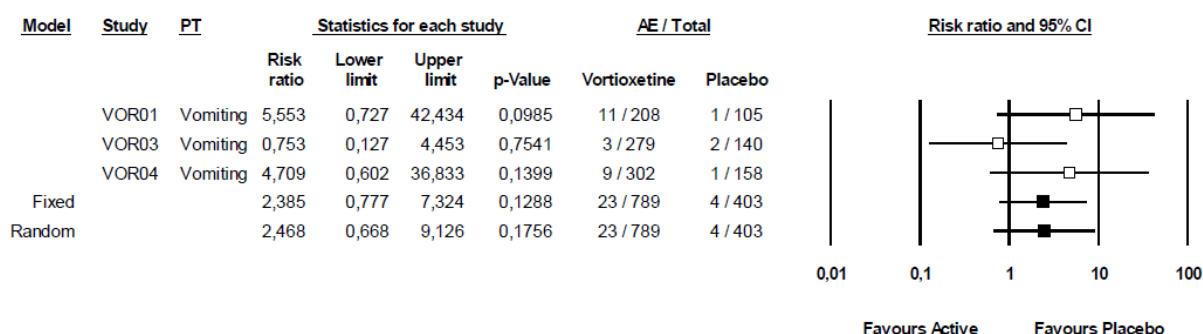


Abbildung 4-45: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
 Heterogenität: $I^2=25,9\%$, $p = 0,2592$
 [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (2,468; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen zeigt bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Erbrechen berichteten ($p = 0,1756$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffektschätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	27,1 %	0,2538	2,525 ± nz	[0,665; 9,578]	0,1734
Risikodifferenz	63,1 %	0,0663	0,019 ± 0,013	[-0,007; 0,044]	0,1476

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen zeigt der Gesamteffektschätzer Odds Ratio bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (2,525, $p = 0,1734$; *Random Effect Model*).

Der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz zeigt bei einem Hinweis auf eine substantielle Heterogenität der Datenlage ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Erbrechen berichteten (0,019, $p = 0,1476$; *Random Effect Model*). Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

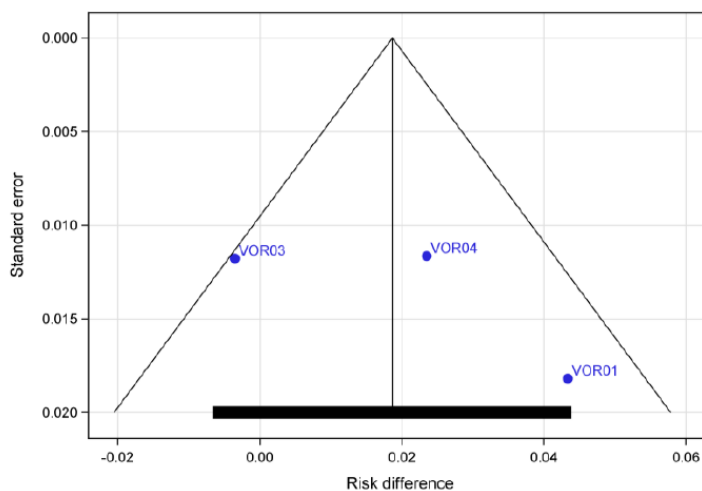


Abbildung 4-46: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen (Risikodifferenz) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation Heterogenität: $I^2=63,1\%$, $p = 0,0663$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen zeigt.

➤ Pruritus generalisiert

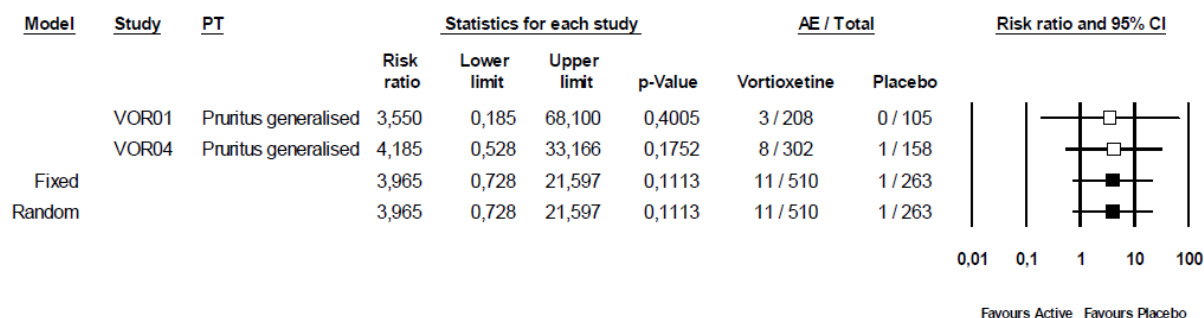


Abbildung 4-47: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Pruritus generalisiert (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0$ %, $p = 0,9257$

[VOR01 = 11492A, VOR04 = 13267A; VOR03 = 305 nicht dargestellt, da dieses UE in keinem der Behandlungsarme aufgetreten ist und die verwendete Software den Kompletzwert Null nicht verarbeiten kann]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (3,965; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Pruritus generalisiert zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Pruritus generalisiert berichteten ($p = 0,1113$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Pruritus generalisiert bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet. Für die Auswertung des Odds Ratio konnten ebenso wie bei der dargestellten Auswertung des Relativen Risikos 2 der 3 Vortioxetin-Studien verwendet werden. Die Studie 305 floss nicht in die Berechnung der Meta-Analyse ein, da in keinem der Behandlungsarme das unerwünschte Ereignis Pruritus generalisiert berichtet wurde und die verwendete Analyse-Software den Kompletzwert Null nicht verarbeiten kann. Bei der Auswertung der Risikodifferenz konnten die Ergebnisse aller 3 Studien berücksichtigt werden.

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Pruritus generalisiert; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,9257	4,035 \pm nz	[0, 731; 22,276]	0,1095
Risikodifferenz	39,8 %	0,1900	0,008 \pm 0,007	[-0,005; 0,021]	0,2008

Gesamteffekt- schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Pruritus generalisiert zeigt der Gesamteffektschätzer Odds Ratio (4,035; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p = 0,1095$).

Der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz (0,008; *Random Effect Model*) zeigt bei einem Hinweis auf moderate Heterogenität der Datenlage ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Pruritus generalisiert berichteten ($p = 0,2008$). Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

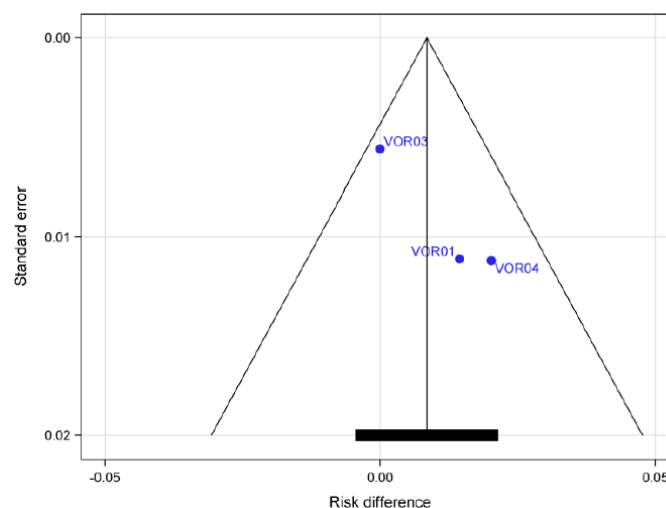


Abbildung 4-48: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Pruritus generalisiert (Risikodifferenz) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=39,8\%$, $p = 0,1900$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Pruritus generalisiert zeigt.

➤ **Schläfrigkeit**

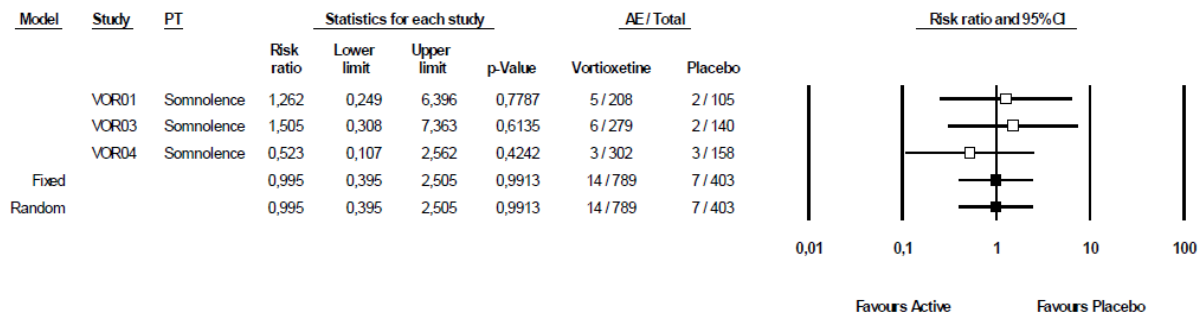


Abbildung 4-49: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schläfrigkeit (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
 Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,6149$
 [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,995; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schläfrigkeit zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Schläfrigkeit berichteten ($p = 0,9913$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schläfrigkeit bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schläfrigkeit; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,6148	0,995 \pm nz	[0,389; 2,544]	0,9908
Risikodifferenz	0,0 %	0,6293	-0,000 \pm 0,008	[-0,016; 0,015]	0,9874

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schläfrigkeit zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das

unerwünschte Ereignis Schläfrigkeit berichteten (OR 0,995, $p = 0,9908$; RD -0,000, $p = 0,9874$; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schläfrigkeit zeigt.

➤ **Schlaflosigkeit**

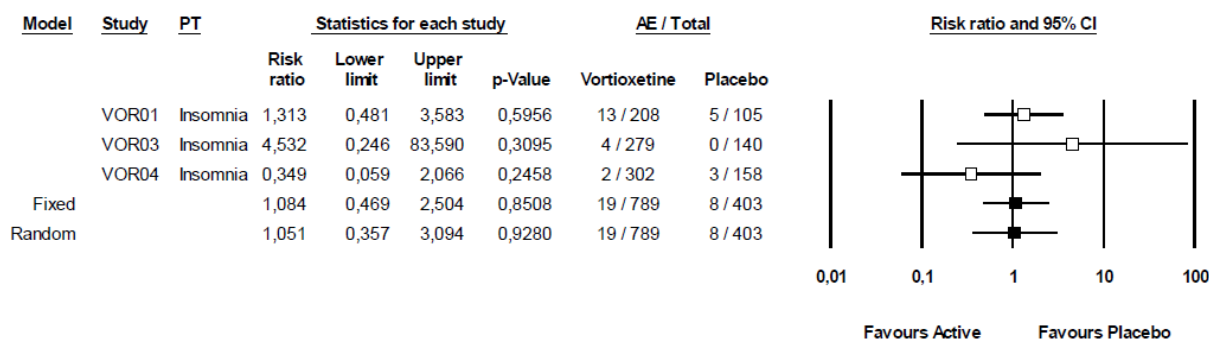


Abbildung 4-50: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
 Heterogenität: $I^2=23,8\%$, $p = 0,2690$
 [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,051; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit zeigt bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Schlaflosigkeit berichteten ($p = 0,9280$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	24,2 %	0,2673	1,055 \pm nz	[0,347; 3,208]	0,9254
Risikodifferenz	40,5 %	0,1860	0,004 \pm 0,010	[-0,016; 0,024]	0,6819

Gesamteffekt- schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit zeigt der Gesamteffektschätzer Odds Ratio (1,055; *Random Effect Model*) bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p = 0,9254$).

Der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz (0,004; *Random Effect Model*) zeigt bei einem Hinweis auf moderate Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Schlaflosigkeit berichteten ($p = 0,6819$). Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

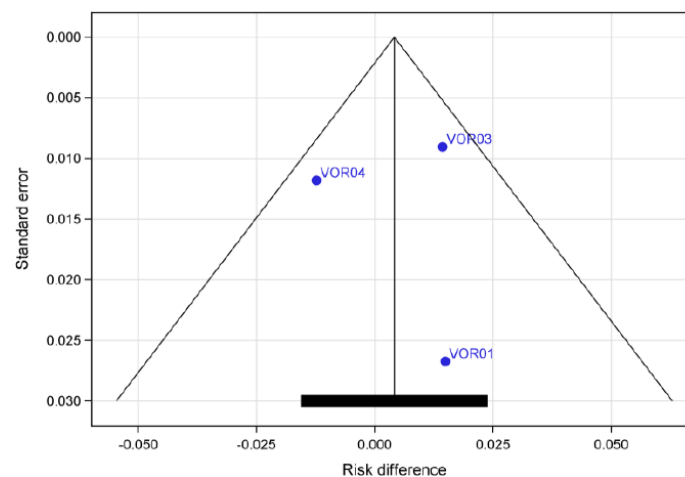


Abbildung 4-51: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit (Risikodifferenz) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=40,5\%$, $p = 0,1860$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit zeigt.

➤ Kopfschmerzen

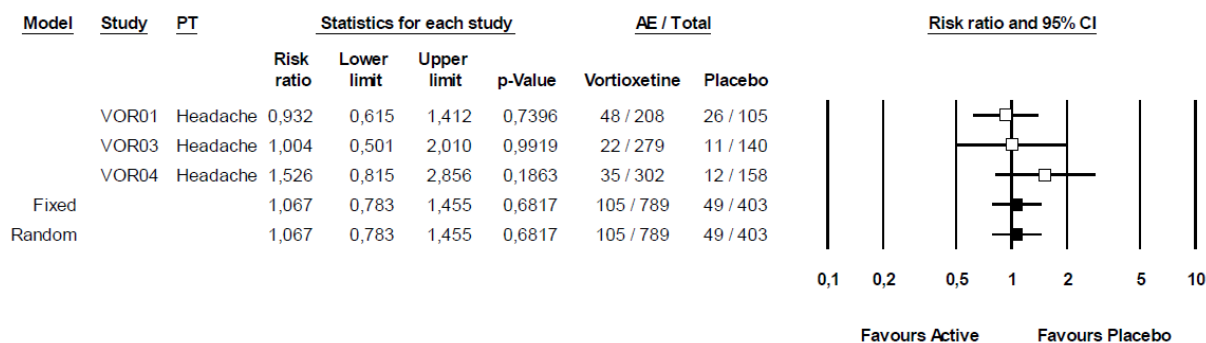


Abbildung 4-52: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,4298$
[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,067; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Kopfschmerzen berichteten ($p = 0,6817$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,4416	1,100 \pm nz	[0,758; 1,597]	0,6143
Risikodifferenz	0,0 %	0,4822	0,015 \pm 0,018	[-0,021; 0,051]	0,4075

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das

unerwünschte Ereignis Kopfschmerzen berichteten (OR 1,100, $p = 0,6143$; RD 0,015, $p = 0,4075$; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen zeigt.

➤ Tremor

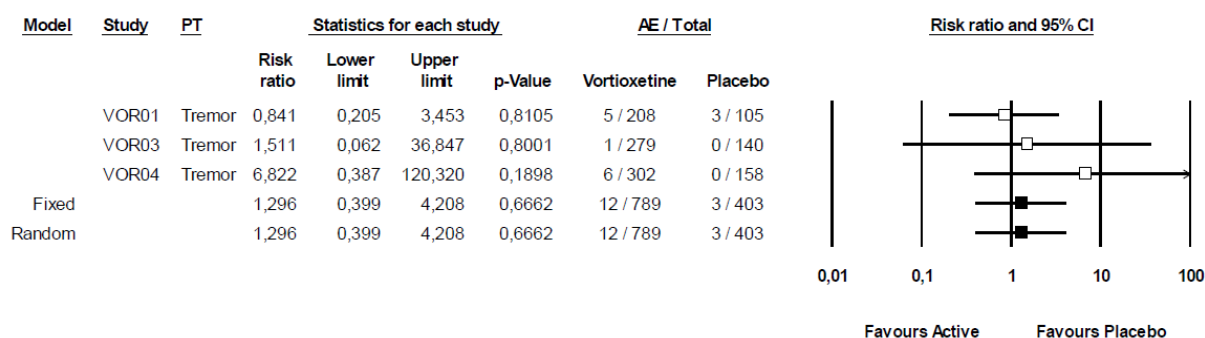


Abbildung 4-53: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Tremor (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,4372$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,296; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Tremor zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Tremor berichteten ($p = 0,6662$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Tremor bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Tremor; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffektschätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,4361	1,314 \pm nz	[0,395; 4,371]	0,6557
Risikodifferenz	18,1 %	0,2950	0,008 \pm 0,006	[-0,004; 0,020]	0,1770

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Tremor zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei fehlendem Hinweis auf Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Tremor berichteten (OR 1,314, $p = 0,6557$; RD 0,008, $p = 0,1770$; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Tremor zeigt.

➤ Mundtrockenheit

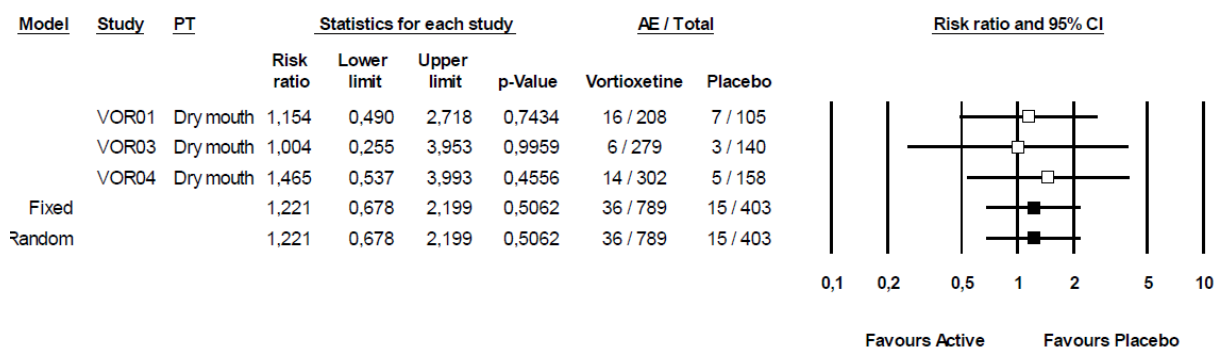


Abbildung 4-54: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
 Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,8949$
 [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,221; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Mundtrockenheit berichteten ($p = 0,5062$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffektschätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,8950	1,235 ± nz	[0,665; 2,292]	0,5042
Risikodifferenz	0,0 %	0,8202	0,006 ± 0,011	[-0,015; 0,028]	0,5529

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Mundtrockenheit berichteten (OR 1,235; p = 0,5042; RD 0,006, p = 0,5529; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit zeigt.

➤ Vermehrtes Schwitzen

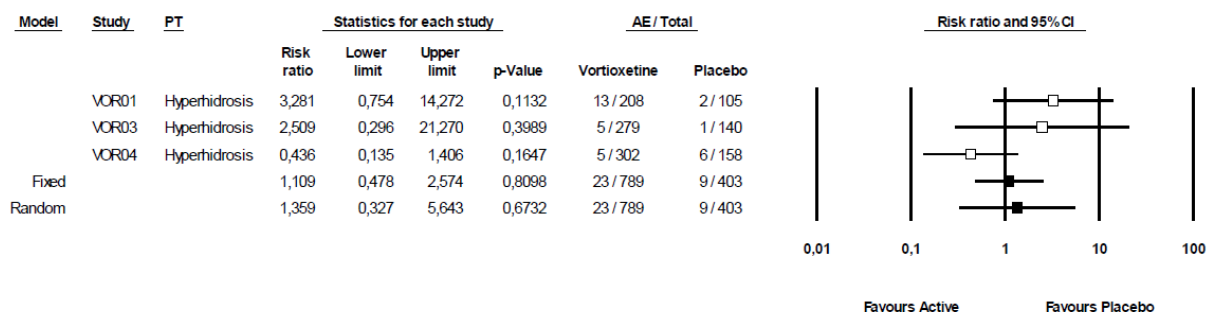


Abbildung 4-55: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: I²=60,7 %, p = 0,0783

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,359; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen zeigt bei einem Hinweis auf substanzielle Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Vermehrtes Schwitzen berichteten (p = 0,6732). Die Datenlage weist auf eine Heterogenität

hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

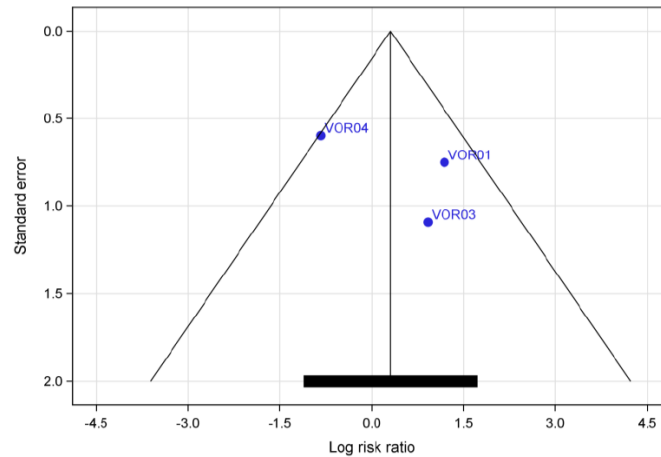


Abbildung 4-56: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=60,7\%$, $p = 0,0783$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	61,1 %	0,0762	1,377 \pm nz	[0,319; 5,938]	0,6680
Risikodifferenz	65,7 %	0,0540	0,009 \pm 0,016	[-0,022; 0,040]	0,5680

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei jeweils einem Hinweis auf substantielle Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin

und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Vermehrtes Schwitzen berichteten (OR 1,377, $p = 0,6680$; RD 0,009, $p = 0,5680$; *Random Effect Model*). Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

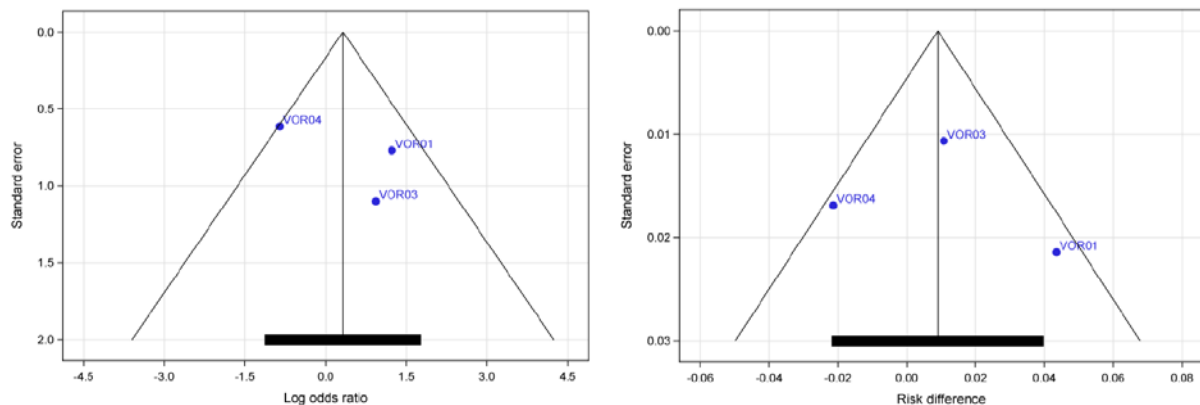


Abbildung 4-57: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen (Odds Ratio, Risikodifferenz) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: Odds Ratio - $I^2=61,1\%$, $p = 0,0762$; Risikodifferenz - $I^2=65,7\%$, $p = 0,0540$
 [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen zeigt.

➤ **Asthenie**

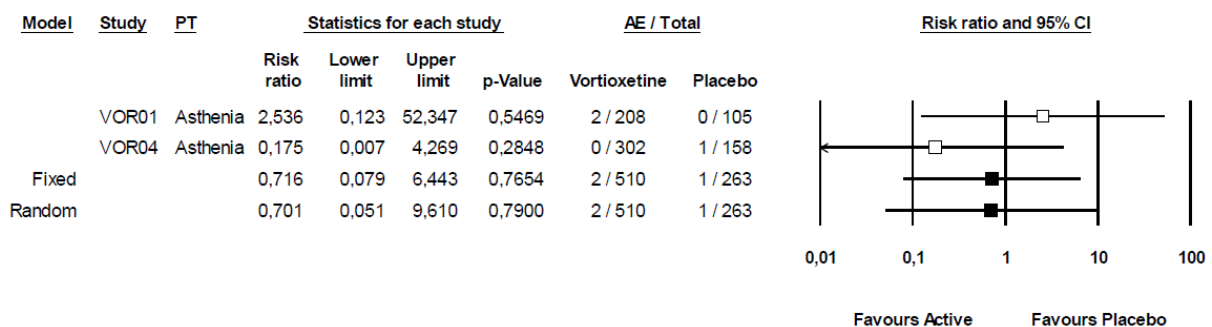


Abbildung 4-58: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Asthenie (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=29,5\%$, $p = 0,2338$

[VOR01 = 11492A, VOR04 = 13267A; VOR03 = 305 nicht dargestellt, da dieses UE in keinem der Behandlungsarme aufgetreten ist und die verwendete Software den Komplettwert Null nicht verarbeiten kann]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,701; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Asthenie zeigt bei fehlendem Hinweis auf Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Appetit berichteten ($p = 0,7900$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Asthenie bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet. Für die Auswertung des Odds Ratio konnten ebenso wie bei der dargestellten Auswertung des Relativen Risikos 2 der 3 Vortioxetin-Studien verwendet werden. Die Studie 305 floss nicht in die Berechnung der Meta-Analyse ein, da in keinem der Behandlungsarme das unerwünschte Ereignis Asthenie berichtet wurde und die verwendete Analyse-Software den Komplettwert Null nicht verarbeiten kann. Bei der Auswertung der Risikodifferenz konnten die Ergebnisse aller 3 Studien berücksichtigt werden.

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Asthenie; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	29,6 %	0,2333	0,699 ± nz	[0,050; 9,733]	0,7899
Risikodifferenz	0,0 %	0,4629	-0,000 ± 0,004	[-0,008; 0,008]	0,9893

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Asthenie zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei fehlendem Hinweis auf Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Asthenie berichteten (OR 0,699, $p = 0,7899$; RD -0,000, $p = 0,9893$; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Asthenie zeigt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt **4.3.1.3**.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Hierzu wurden für die patientenrelevante Endpunkte alle gemäß Studienprotokoll a priori geplanten Subgruppenanalysen für jede aus der Informationsbeschaffung resultierende Vortioxetin-Studie einzeln tabellarisch dargestellt und zusammenfassend beschrieben. Außerdem wurden zusätzlich die Subgruppenanalysen zu den gemäß Dossier-Vorlage geforderten Effektmodifikatoren

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere und
- Zentrums- und Ländereffekte

dargestellt und der Interaktionstest für jede Subgruppenanalyse für jede Vortioxetin-Studie angegeben, sofern diese Angaben aus den jeweiligen klinischen Studienberichten, Studiensynopsen oder Vollpublikationen extrahierbar waren. Es wurden die Ergebnisse zu den jeweils in den Studien a priori definierten Cut-off-Werten dargestellt.

Zusätzlich sind Subgruppenanalysen auf Basis patientenindividueller Daten durchgeführt worden für die Studien mit mindestens 80% europäischer Patientenpopulation (Vortioxetin: 305, 11492A, 13267A). Folgende Effektmodifikatoren wurden zusammenfassend untersucht und dargestellt:

- Geschlecht (männlich/weiblich)

- Alter (≤ 50 / > 50 Jahre)
- Schweregrad der Erkrankung (mittelgradig (MADRS 20-34)/schwer (MADRS ≥ 35))
- Ländereffekte (Westeuropa/Osteuropa/Skandinavien)
- Zentrumseffekte

Für die Subgruppe Alter wurden die Patienten in die Gruppe 50 Jahre und jünger und die Gruppe älter als 50 Jahre eingeteilt. Diese Einteilung wurde gewählt, um auch in der Subgruppe der „älteren Patienten“ eine ausreichend große Fallzahl zur Detektion etwaiger Effekte integrieren zu können.

Für die Subgruppe Schweregrad der Erkrankung wurde die im deutschen Versorgungskontext anerkannte und übliche Schweregraddefinition verwendet (DGPPN 2012, S. 184) – MADRS 20-34: mittelgradiges depressives Syndrom und MADRS ≥ 35 : schweres depressives Syndrom. Da eine Erstbehandlung einer leichten depressiven Episode mit einem Antidepressivum nicht generell empfohlen wird (DGPPN 2012, G-BA 2013a), wird die Subgruppe der Patienten mit einer leichten Episode einer Major Depression nicht berücksichtigt.

4.3.1.3.2.1 Veränderung der depressiven Symptomatik

4.3.1.3.2.1.1 Stratifizierung nach Geschlecht

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA)

Studie <u>Erhebungs-</u> <u>instrument</u> Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert \pm SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert \pm SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert \pm SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo \pm SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
303*							
<u>HAMD₂₄</u>							
<i>Männer</i>							
Vortioxetin 5 mg	110	33,0 \pm 5,76	110	17,8 \pm 11,47	-14,27 \pm 1,247	-1,13 \pm 1,535 [-4,16; 1,90] p = 0,462	p=0,9026
Placebo	132	31,5 \pm 5,37	132	18,4 \pm 11,71	-13,14 \pm 1,168		
<i>Frauen</i>							

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert	
Vortioxetin 5 mg	182	32,5 ± 5,20	182	18,1 ± 10,22	-14,70 ± 0,802	-0,63 ± 1,150 [-2,89; 1,64] p = 0,587		
Placebo	154	32,6 ± 5,60	154	18,5 ± 11,54	-14,07 ± 0,860			
304*								
<u>HAMD₂₄</u>								
<i>Männer</i>								
Vortioxetin 5 mg	47	29,2 ± 5,75	47	17,0 ± 9,17	-12,23 ± 1,429	-1,76 ± 1,896 [-5,50; 1,98] p = 0,355	p=0,3071	
Placebo	59	28,5 ± 6,61	59	18,8 ± 10,65	-10,47 ± 1,275			
<i>Frauen</i>								
Vortioxetin 5 mg	106	30,0 ± 5,51	106	19,0 ± 9,79	-10,63 ± 0,898	-0,02 ± 1,288 [-2,55; 2,52] p = 0,988		
Placebo	90	30,2 ± 5,69	90	19,2 ± 9,62	-10,61 ± 0,990			
305*								
<u>HAMD₂₄</u>								
<i>Männer</i>								
Vortioxetin 5 mg	52	31,4 ± 5,21	52	17,9 ± 9,72	-14,34 ± 1,397	-5,78 ± 1,845 [-9,42; -2,13] p = 0,002	p=0,1511	
Vortioxetin 10 mg	55	33,3 ± 4,83	55	18,4 ± 10,53	-13,76 ± 1,290			-5,19 ± 1,836 [-8,82; -1,57] p = 0,005
Placebo	54	33,1 ± 5,03	54	24,5 ± 8,62	-8,56 ± 1,378			
<i>Frauen</i>								
Vortioxetin 5 mg	87	32,6 ± 4,81	87	17,6 ± 8,79	-14,97 ± 0,961	-2,44 ± 1,343 [-5,09; 0,20] p = 0,070		
Vortioxetin 10 mg	84	33,0 ± 4,77	84	17,6 ± 9,20	-15,99 ± 0,981	-3,47 ± 1,360 [-6,15; -0,80] p = 0,011		
Placebo	85	32,4 ± 3,93	85	20,3 ± 9,46	-12,52 ± 0,981			

315*							
<u>MADRS</u>							
<i>Männer</i>							
Vortioxetin 15 mg	43	31,9 ± 3,74	43	20,0 ± 9,62	-10,44 ± 1,463	1,91 ± 2,023 [-2,09; 5,92] p = 0,346	p=0,0623
Vortioxetin 20 mg	37	30,9 ± 4,50	37	18,8 ± 9,88	-12,96 ± 1,621	-0,61 ± 2,123 [-4,82; 3,59] p = 0,773	
Placebo	42	31,6 ± 3,94	42	18,2 ± 10,63	-12,35 ± 1,537		
<i>Frauen</i>							
Vortioxetin 15 mg	102	32,0 ± 4,25	102	18,4 ± 10,73	-13,13 ± 1,050	-1,84 ± 1,426 [-4,64; 0,97] p = 0,199	
Vortioxetin 20 mg	110	32,4 ± 4,27	110	17,5 ± 10,64	-14,84 ± 1,008	-3,54 ± 1,404 [-6,30; -0,78] p = 0,012	
Placebo	111	31,5 ± 4,33	111	20,1 ± 11,28	-11,30 ± 1,006		
316*							
<u>MADRS</u>							
<i>Männer</i>							
Vortioxetin 10 mg	37	31,0 ± 3,85	37	20,6 ± 9,97	-11,11 ± 1,680	-1,25 ± 2,264 [-5,75; 3,25] p = 0,582	p=0,7621 **
Vortioxetin 20 mg	41	31,8 ± 4,50	41	17,8 ± 10,09	-15,32 ± 1,717	-5,46 ± 2,098 [-9,63; -1,29] p = 0,011	
Placebo	46	31,5 ± 4,53	46	22,5 ± 9,50	-9,85 ± 1,551		
<i>Frauen</i>							
Vortioxetin 10 mg	117	32,6 ± 4,67	117	19,9 ± 10,70	-12,53 ± 0,948	-1,30 ± 1,327 [-3,91; 1,31] p = 0,329	
Vortioxetin 20 mg	107	32,8 ± 4,21	107	19,5 ± 10,14	-13,18 ± 0,990	-1,95 ± 1,354 [-4,61; 0,72] p = 0,151	
Placebo	109	32,3 ± 3,73	109	21,5 ± 10,30	-11,23 ± 0,993		
317*							
<u>MADRS</u>							
<i>Männer</i>							p=0,8329

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Vortioxetin 10 mg	39	33,7 ± 4,08	39	19,7 ± 13,01	-14,01 ± 2,132	-5,81 ± 2,769 [-11,31; -0,31] p = 0,039	
Vortioxetin 15 mg	41	33,4 ± 4,43	41	23,1 ± 11,05	-9,80 ± 2,068	-1,60 ± 2,661 [-6,88; 3,69] p = 0,549	
Placebo	49	33,1 ± 4,18	49	22,7 ± 12,92	-8,20 ± 1,929		
<i>Frauen</i>							
Vortioxetin 10 mg	104	34,4 ± 4,02	104	21,5 ± 12,58	-13,34 ± 1,218	-0,57 ± 1,733 [-3,98; 2,85] p = 0,744	
Vortioxetin 15 mg	101	34,1 ± 4,47	101	20,5 ± 12,28	-13,56 ± 1,224	-0,78 ± 1,715 [-4,16; 2,60] p = 0,650	
Placebo	100	33,7 ± 4,63	100	20,6 ± 11,34	-12,78 ± 1,240		
11984A*							
<u>HAMD₂₄</u>							
<i>Männer</i>							
Vortioxetin 5 mg	53	na	53	na	-15,6 ± 1,58	-3,25 ± 2,18 [-7,55; 1,05] p = 0,1378	
Vortioxetin 10 mg	51	na	51	na	-14,8 ± 1,51	-2,46 ± 2,25 [-6,90; 1,99] p = 0,2766	
Placebo	45	na	45	na	-12,4 ± 1,66		
<i>Frauen</i>							
Vortioxetin 5 mg	102	na	102	na	-15,1 ± 1,02	-1,05 ± 1,40 [-3,81; 1,70] p = 0,4528	p=0,5447
Vortioxetin 10 mg	100	na	100	na	-15,3 ± 1,03	-1,18 ± 1,40 [-3,94; 1,58] p = 0,4030	
Placebo	100	na	100	na	-14,1 ± 1,01		
<u>MADRS</u>							
<i>Männer</i>							
Vortioxetin 5 mg	53	na	53	na	-16,6 ± 1,59	-2,40 ± 2,20 [-6,75; 1,94] p = 0,2765	
Vortioxetin 10 mg	51	na	51	na	-15,5 ± 1,53	-1,30 ± 2,28 [-5,80; 3,21] p = 0,5698	p=0,7782
Placebo	45	na	45	na	-14,2 ± 1,68		
<i>Frauen</i>							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Vortioxetin 5 mg	102	na	102	na	-16,5 ± 1,02	-1,07 ± 1,40 [-3,83; 1,68] p = 0,4455	
Vortioxetin 10 mg	100	na	100	na	-16,8 ± 1,03	-1,30 ± 1,41 [-4,07; 1,46] p = 0,3545	
Placebo	100	na	100	na	-15,5 ± 1,01		
12541A*							
<u>HAMD₂₄</u>							
<i>Männer</i>							
Vortioxetin 5 mg	49	na	49	na	-12,66 ± na	-1,72 ± 1,75 na p = 0,3274	
Placebo	55	na	55	na	-10,94 ± na		
<i>Frauen</i>							
Vortioxetin 5 mg	106	na	106	na	-14,44 ± na	-4,19 ± 1,28 na p = 0,0011	p = 0,4229
Placebo	90	na	90	na	-10,25 ± na		
13267A*							
<u>MADRS (OC/MMRM)</u>							
<i>Männer</i>							
Vortioxetin 15 mg	na	na	40	na	-16,36 ± 1,31	-4,80 ± 1,86 [-8,48; -1,13] p = 0,0107	
Vortioxetin 20 mg	na	na	52	na	-18,58 ± 1,21	-7,02 ± 1,78 [-10,54; -3,51] p = 0,0001	
Placebo	na	na	40	na	-11,56 ± 1,33		
<i>Frauen</i>							
Vortioxetin 15 mg	na	na	78	na	-17,50 ± 1,01	-6,03 ± 1,38 [-8,73; -3,32] p < 0,0001	p=0,7103
Vortioxetin 20 mg	na	na	73	na	-18,33 ± 1,05	-6,85 ± 1,40 [-9,61; -4,09] p < 0,0001	
Placebo	na	na	90	na	-11,48 ± 0,94		
14122A							
<u>MADRS (OC/MMRM)</u>							
<i>Männer</i>							
							p=0,3861

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Vortioxetin 10 mg	61	31,90 ± na	56	na	-13,47 ± 1,19	-5,04 ± 1,62 [-8,24; -1,84] p = 0,0022	
Vortioxetin 20 mg	74	31,28 ± na	65	na	-16,51 ± 1,08	-8,08 ± 1,55 [-11,14; -5,02] p < 0,0001	
Placebo	67	31,58 ± na	58	na	-8,43 ± 1,13		
<i>Frauen</i>							
Vortioxetin 10 mg	132	31,48 ± na	118	na	-16,12 ± 0,75	-4,13 ± 1,08 [-6,26; -2,01] p = 0,0002	
Vortioxetin 20 mg	130	31,99 ± na	116	na	-17,94 ± 0,77	-5,95 ± 1,09 [-8,09; -3,82] p < 0,0001	
Placebo	127	31,21 ± na	107	na	-11,99 ± 0,78		
CCT-002							
<u>MADRS</u>							
<i>Mittelwert ± SD</i>							
<i>Männer</i>							
Vortioxetin 5 mg	45	na	45	na	-13,6 ± 10,81	-0,4 ± na [-4,47; 3,71] na	
Vortioxetin 10 mg	55	na	55	na	-14,9 ± 10,20	-1,7 ± na [-5,44; 2,10] na	
Vortioxetin 20 mg	59	na	59	na	-14,3 ± 11,51	-1,1 ± na [-5,01; 2,87] na	
Placebo	60	na	60	na	-13,2 ± 10,18		p=0,8830
<i>Frauen</i>							
Vortioxetin 5 mg	97	na	97	na	-15,0 ± 8,31	-0,5 ± na [-3,02; 1,93] na	
Vortioxetin 10 mg	92	na	92	na	-16,3 ± 9,38	-1,8 ± na [-4,47; 0,86] na	
Vortioxetin 20 mg	90	na	90	na	-16,9 ± 10,40	-2,4 ± na [-5,23; 0,45] na	
Placebo	90	na	90	na	-14,5 ± 8,85		
CCT-003							
<u>MADRS</u>							
<i>Männer</i>							
							p=0,0559

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Vortioxetin 5 mg	69	na	69	na	-14,4 ± 9,56	1,1 ± na [-2,27; 4,49] na
Vortioxetin 10 mg	69	na	69	na	-14,4 ± 9,23	1,2 ± na [-2,15; 4,48] na
Placebo	57	na	57	na	-15,5 ± 9,51	
<i>Frauen</i>						
Vortioxetin 5 mg	50	na	50	na	-17,6 ± 11,17	-5,2 ± na [-8,99; -1,48] na
Vortioxetin 10 mg	53	na	53	na	-15,6 ± 10,60	-3,2 ± na [-6,84; 0,37] na
Placebo	66	na	66	na	-12,3 ± 9,23	
Daten basieren auf FAS, LOCF, ANCOVA, wenn nicht anders angegeben						
SD = Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben						
MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> , MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i> ; OC: <i>Observed Cases</i>						
* a priori geplante Subgruppenanalyse, ** p-Wert des Interaktionstests auf Basis OC						
Quelle: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014b						
Quelle:						

In 12 der 14 Vortioxetin-Studien wurden für die für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik verwendeten Erhebungsinstrumente MADRS und HAMD₂₄ Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Geschlecht durchgeführt. Ergebnisse von Interaktionstests sind für diese Subgruppenauswertungen außer für die Studien 303, 304, 305, 315, 316, 317, 11984A, 12541A, 13267A, 14122A, CCT-002 und CCT-003 verfügbar. Die Interaktionstests der Studien 303, 304, 316, 317, 11984A, 12541A, 13267A, 14122A, und CCT-002 zeigen keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p > 0,2$). Die Interaktionstests der Studien 305 ($p = 0,1511$), 315 ($p = 0,0623$) und CCT-003 ($p = 0,0559$) zeigen einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Geschlecht auf Basis der europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt.

Für diese meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert	
305 <i>HAMD₂₄</i>	<i>Männer</i>	Vortioxetin	107	32,36 ± 5,09	107	18,02 ± 10,02	-14,94 ± 0,89	-5,99 ± 1,48 [-8,90; -3,07] p < 0,0001	p = 0,2139	
		Placebo	54	33,13 ± 5,03	54	24,54 ± 8,62	-8,95 ± 1,25			
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	171	32,82 ± 4,78	171	17,42 ± 8,89	-15,57 ± 0,69			-3,60 ± 1,17 [-5,90; -1,30]
		Placebo	85	32,44 ± 3,93	85	20,53 ± 9,52	-11,96 ± 0,98			p = 0,0022
11492A <i>MADRS</i>	<i>Männer</i>	Vortioxetin	72	33,71 ± 2,43	72	14,69 ± 9,90	-19,79 ± 1,27	-6,07 ± 2,14 [-10,28; -1,86] p = 0,0049	p = 0,8920	
		Placebo	36	34,17 ± 3,08	36	19,56 ± 10,72	-13,72 ± 1,77			
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	136	34,18 ± 2,77	136	12,95 ± 10,36	-20,31 ± 0,96			-5,70 ± 1,53 [-8,72; -2,68]
		Placebo	69	33,70 ± 2,57	69	19,07 ± 11,37	-14,61 ± 1,31			p < 0,0002
13267A <i>MADRS</i>	<i>Männer</i>	Vortioxetin	112	31,21 ± 3,28	112	14,93 ± 9,51	-15,35 ± 1,06	-4,73 ± 1,79 [-8,26; -1,20] p = 0,0087	p = 0,7970	
		Placebo	48	31,77 ± 4,30	48	20,52 ± 10,96	-10,62 ± 1,52			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	188	31,72 ± 3,47	188	15,47 ± 10,50	-15,87 ± 0,81	-5,30 ± 1,23 [-7,72; -2,88]	
		Placebo	110	31,32 ± 3,20	110	20,47 ± 9,89	-10,57 ± 1,01	p < 0,0001	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,5247
<p>Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA SD = Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery-Åsperg Depression Rating Scale</i>, HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i>, FAS: <i>Full Analysis Set</i>, ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i>, LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015</p>									

Die Interaktionstests zeigen in den einzelnen Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik (jeweils $p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik ($p = 0,5247$).

4.3.1.3.2.1.2 Stratifizierung nach Alter

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA)

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
303*							
<u>HAMD₂₄</u>							
<i>≤ 55 Jahre</i>							
Vortioxetin 5 mg	241	32,5 ± 5,32	241	17,6 ± 10,32	-14,75 ± 0,732	-1,06 ± 0,968 [-2,96; 0,84] p = 0,274	p=0,5514
Placebo	244	32,0 ± 5,59	244	18,3 ± 11,58	-13,69 ± 0,732		
<i>> 55 Jahre</i>							
Vortioxetin 5 mg	51	33,5 ± 5,83	51	19,6 ± 12,24	-16,38 ± 1,819	-1,56 ± 2,682 [-6,92; 3,81] p = 0,564	
Placebo	42	33,1 ± 5,03	42	19,4 ± 11,81	-14,82 ± 2,105		
<i>≤ 65 Jahre</i>							
Vortioxetin 5 mg	284	32,8 ± 5,44	284	18,0 ± 10,69	-14,74 ± 0,663	-0,97 ± 0,901 [-2,73; 0,80] p = 0,284	p=0,1297
Placebo	281	32,2 ± 5,54	281	18,5 ± 11,64	-13,78 ± 0,672		
<i>> 65 Jahre</i>							
Vortioxetin 5 mg	8	29,8 ± 3,65	8	18,3 ± 11,40	-2,69 ± 0,000	-29,00 ± 0,000 [na] na	
Placebo	5	29,8 ± 2,95	5	11,6 ± 6,50	-31,69 ± 0,000		
304*							
<u>HAMD₂₄</u>							

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
<i>≤ 55 Jahre</i>							
Vortioxetin 5 mg	125	29,8 ± 5,61	125	18,4 ± 9,96	-11,07 ± 0,865	0,20 ± 1,192 [-2,14; 2,55] p = 0,865	p=0,4967
Placebo	119	29,8 ± 6,37	119	18,8 ± 10,43	-11,27 ± 0,878		
<i>> 55 Jahre</i>							
Vortioxetin 5 mg	28	29,5 ± 5,55	28	18,4 ± 8,08	-10,40 ± 1,639	-1,98 ± 2,334 [-6,63; 2,67] p = 0,399	p=0,7165
Placebo	30	28,1 ± 4,75	30	20,1 ± 8,18	-8,42 ± 1,496		
<i>≤ 65 Jahre</i>							
Vortioxetin 5 mg	144	30,0 ± 5,62	144	18,5 ± 9,70	-11,07 ± 0,775	-0,34 ± 1,064 [-2,43; 1,75] p = 0,752	p=0,7165
Placebo	143	29,6 ± 6,17	143	18,9 ± 10,08	-10,73 ± 0,782		
<i>> 65 Jahre</i>							
Vortioxetin 5 mg	9	26,3 ± 3,43	9	16,4 ± 8,38	-5,57 ± 5,158	-1,33 ± 4,704 [-12,18; 9,52] p = 0,785	
Placebo	6	27,5 ± 4,23	6	22,0 ± 8,17	-4,24 ± 3,941		
305*							
<u>HAMD₂₄</u>							
<i>≤ 55 Jahre</i>							
Vortioxetin 5 mg	101	32,1 ± 4,66	101	18,1 ± 9,11	-14,58 ± 0,922	-3,64 ± 1,252 [-6,10; -1,18] p = 0,004	p=0,3765
Vortioxetin 10 mg	106	33,1 ± 4,89	106	17,6 ± 9,90	-15,43 ± 0,891	-4,49 ± 1,241 [-6,93; -2,05] p < 0,001	
Placebo	102	32,8 ± 4,49	102	21,5 ± 9,67	-10,94 ± 0,910		
<i>> 55 Jahre</i>							

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	38	32,2 ± 5,81	38	16,6 ± 9,15	-16,01 ± 1,661	-5,29 ± 2,236 [-9,72; -0,85] p = 0,020	
Vortioxetin 10 mg	33	33,2 ± 4,47	33	18,9 ± 9,21	-16,24 ± 1,780	-5,52 ± 2,240 [-9,96; -1,08] p = 0,015	
Placebo	37	32,5 ± 4,12	37	23,3 ± 8,35	-10,72 ± 1,615		
<i>≤ 65 Jahre</i>							
Vortioxetin 5 mg	132	32,2 ± 4,97	132	17,8 ± 9,10	-15,05 ± 0,793	-3,97 ± 1,088 [-6,11; -1,83] p < 0,001	
Vortioxetin 10 mg	130	33,2 ± 4,88	130	17,8 ± 9,77	-15,69 ± 0,794	-4,62 ± 1,100 [-6,78; -2,46] p < 0,001	
Placebo	129	32,8 ± 4,38	129	21,9 ± 9,65	-11,08 ± 0,805		
<i>> 65 Jahre</i>							
Vortioxetin 5 mg	7	30,6 ± 5,29	7	16,7 ± 10,16	-14,25 ± 4,144	-8,96 ± 6,295 [-22,56; 4,64] p = 0,178	na
Vortioxetin 10 mg	9	32,0 ± 2,96	9	19,3 ± 9,46	-14,28 ± 3,726	-8,99 ± 4,675 [-19,09; 1,11] p = 0,077	
Placebo	10	31,4 ± 4,48	10	22,9 ± 3,57	-5,29 ± 3,522		
315*							
MADRS							
<i>≤ 55 Jahre</i>							
Vortioxetin 15 mg	123	32,0 ± 3,86	123	18,2 ± 10,39	-13,57 ± 0,941	-0,89 ± 1,268 [-3,38; 1,60] p = 0,484	
Vortioxetin 20 mg	125	32,1 ± 4,39	125	17,6 ± 10,45	-14,29 ± 0,927	-1,61 ± 1,269 [-4,10; 0,89] p = 0,207	p=0,2585 **
Placebo	132	31,4 ± 4,25	132	18,9 ± 11,01	-12,69 ± 0,901		
<i>> 55 Jahre</i>							

Studie <u>Erhebungs-</u> <u>instrument</u> Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 15 mg	22	31,8 ± 5,31	22	22,5 ± 9,98	-8,49 ± 2,602	0,23 ± 3,438 [-6,66; 7,12] p = 0,947	
Vortioxetin 20 mg	22	31,7 ± 4,32	22	18,8 ± 10,57	-14,66 ± 2,726	-5,94 ± 3,902 [-13,76; 1,88] p = 0,134	
Placebo	21	32,3 ± 3,99	21	23,8 ± 11,02	-8,72 ± 2,585		
316*							
<u>MADRS</u>							
<i>≤ 55 Jahre</i>							
Vortioxetin 10 mg	132	32,3 ± 4,57	132	20,5 ± 10,52	-11,69 ± 0,852	-0,97 ± 1,205 [-3,34; 1,40] p = 0,422	
Vortioxetin 20 mg	122	32,7 ± 4,45	122	19,0 ± 10,30	-13,44 ± 0,899	-2,72 ± 1,227 [-5,13; -0,31] p = 0,027	
Placebo	128	31,9 ± 4,04	128	21,4 ± 10,06	-10,72 ± 0,890		p=0,4910 **
<i>> 55 Jahre</i>							
Vortioxetin 10 mg	22	31,8 ± 4,32	22	17,1 ± 10,16	-13,26 ± 2,191	-1,75 ± 3,075 [-7,94; 4,44] p = 0,572	
Vortioxetin 20 mg	26	31,7 ± 3,45	26	19,1 ± 9,40	-11,77 ± 2,104	-0,25 ± 2,917 [-6,12; 5,62] p = 0,931	
Placebo	27	32,8 ± 3,67	27	23,6 ± 10,00	-11,51 ± 2,018		
317*							
<u>MADRS</u>							
<i>≤ 55 Jahre</i>							
Vortioxetin 10 mg	117	34,3 ± 3,96	117	20,0 ± 12,92	-14,46 ± 1,189	-2,14 ± 1,680 [-5,45; 1,17] p = 0,204	
Vortioxetin 15 mg	110	34,0 ± 4,49	110	20,0 ± 12,49	-13,86 ± 1,243	-1,54 ± 1,705 [-4,89; 1,82] p = 0,368	p=0,0997 **
Placebo	112	33,2 ± 4,24	112	21,0 ± 12,28	-12,32 ± 1,215		
<i>> 55 Jahre</i>							

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 10 mg	26	33,8 ± 4,38	26	25,6 ± 10,53	-9,26 ± 2,349	2,94 ± 3,004 [-3,07; 8,95] p = 0,332	
Vortioxetin 15 mg	32	33,7 ± 4,41	32	25,7 ± 8,74	-7,78 ± 2,076	4,42 ± 2,783 [-1,14; 9,99] p = 0,117	
Placebo	37	34,4 ± 5,10	37	22,2 ± 10,70	-12,20 ± 1,925		
11984A*							
<u>HAMD₂₄</u>							
<i>≤ 55 Jahre</i>							
Vortioxetin 5 mg	122	na	122	na	-15,9 ± 0,93	-1,95 ± 1,28 [-4,47; 0,57] p = 0,1296	
Vortioxetin 10 mg	115	na	115	na	-15,6 ± 0,94	-1,62 ± 1,29 [-4,16; 0,92] p = 0,2118	
Placebo	123	na	123	na	-14,0 ± 0,92		p=0,8477 **
<i>> 55 Jahre</i>							
Vortioxetin 5 mg	33	na	33	na	-10,2 ± 1,92	-0,76 ± 3,02 [-6,75; 5,22] p = 0,8011	
Vortioxetin 10 mg	36	na	36	na	-12,3 ± 1,82	-2,85 ± 2,85 [-8,51; 2,81] p = 0,3203	
Placebo	22	na	22	na	-9,44 ± 2,30		
<i>≤ 65 Jahre</i>							
Vortioxetin 5 mg	148	na	148	na	-15,2 ± 0,83	-1,83 ± 1,17 [-4,13; 0,47] p = 0,1193	
Vortioxetin 10 mg	143	na	143	na	-15,0 ± 0,83	-1,64 ± 1,18 [-3,95; 0,67] p = 0,1647	na
Placebo	138	na	138	na	-13,4 ± 0,85		
<i>> 65 Jahre</i>							

Studie <u>Erhebungs-</u> <u>instrument</u> Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	7	na	7	na	-8,62 ± 5,45	-6,19 ± 10,04 [-31,99; 19,61] p = 0,5645	
Vortioxetin 10 mg	8	na	8	na	-11,5 ± 4,69	-9,04 ± 9,71 [-33,99; 15,92] p = 0,3946	
Placebo	7	na	7	na	-2,43 ± 7,08		
<u>MADRS</u>							
<i>≤ 55 Jahre</i>							
Vortioxetin 5 mg	122	na	122	na	-17,3 ± 0,93	-1,59 ± 1,28 [-4,11; 0,92] p = 0,2136	
Vortioxetin 10 mg	115	na	115	na	-17,2 ± 0,94	-1,44 ± 1,29 [-3,97; 1,10] p = 0,2656	
Placebo	123	na	123	na	-15,7 ± 0,92		
<i>> 55 Jahre</i>							
Vortioxetin 5 mg	33	na	33	na	-11,6 ± 1,97	-1,91 ± 3,08 [-8,02; 4,20] p = 0,5366	p=0,6061 **
Vortioxetin 10 mg	36	na	36	na	-13,2 ± 1,85	-3,53 ± 2,90 [-9,28; 2,22] p = 0,2262	
Placebo	22	na	22	na	-9,71 ± 2,34		
<i>≤ 65 Jahre</i>							
Vortioxetin 5 mg	148	na	148	na	-16,6 ± 0,83	-1,68 ± 1,17 [-3,98; 0,61] p = 0,1508	
Vortioxetin 10 mg	143	na	143	na	-16,4 ± 0,83	-1,43 ± 1,18 [-3,74; 0,88] p = 0,2246	na
Placebo	138	na	138	na	-14,9 ± 0,85		
<i>> 65 Jahre</i>							

Studie <u>Erhebungs-</u> <u>instrument</u> Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	7	na	7	na	-8,82 ± 5,74	-3,77 ± 11,57 [-33,50; 25,96] p = 0,7579	
Vortioxetin 10 mg	8	na	8	na	-13,5 ± 5,63	-8,49 ± 11,71 [-38,60; 21,62] p = 0,5011	
Placebo	7	na	7	na	-5,06 ± 8,49		
13267A*							
<u>MADRS (OC/MMRM)</u>							
<i>≤ 50 Jahre</i>							
Vortioxetin 15 mg	na	na	64	na	-17,29 ± 1,12	-5,82 ± 1,53 [-8,83; -2,80] p = 0,0002	
Vortioxetin 20 mg	na	na	80	na	-17,92 ± 1,03	-6,45 ± 1,47 [-9,33; -3,56] p < 0,0001	
Placebo	na	na	72	na	-11,48 ± 1,06		
<i>> 50 Jahre</i>							
Vortioxetin 15 mg	na	na	54	na	-16,74 ± 1,14	-5,47 ± 1,56 [-8,55; -2,40] p = 0,0005	na
Vortioxetin 20 mg	na	na	45	na	-19,48 ± 1,26	-8,21 ± 1,65 [-11,45; -4,96] p < 0,0001	
Placebo	na	na	58	na	-11,27 ± 1,10		
14122A							
<u>MADRS (OC/MMRM)</u>							
<i>≤ 50 Jahre</i>							
							na

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 10 mg	116	31,38 ± na	103	na	-16,51 ± 0,80	-5,15 ± 1,13 [-7,38; -2,93] p < 0,0001	
Vortioxetin 20 mg	121	32,06 ± na	106	na	-16,33 ± 0,78	-4,97 ± 1,13 [-7,19; -2,75] p < 0,0001	
Placebo	114	30,68 ± na	97	na	-11,36 ± 0,82		
<i>> 50 Jahre</i>							
Vortioxetin 10 mg	77	31,97 ± na	71	na	-13,59 ± 1,02	-3,54 ± 1,44 [-6,37; -0,71] p = 0,0145	
Vortioxetin 20 mg	83	31,27 ± na	75	na	-18,89 ± 1,00	-8,84 ± 1,43 [-11,66; -6,01] p < 0,0001	
Placebo	80	32,29 ± na	68	na	-10,05 ± 1,03		
CCT-002							
MADRS							
<i>≤ 50 Jahre</i>							
Vortioxetin 5 mg	93	na	93	na	-14,6 ± 9,94	-1,2 ± na [-3,88; 1,43] na	
Vortioxetin 10 mg	85	na	85	na	-16,2 ± 9,93	-2,9 ± na [-5,61; -0,20] na	na
Vortioxetin 20 mg	95	na	95	na	-17,0 ± 10,63	-3,7 ± na [-6,41; -0,92] na	
Placebo	99	na	99	na	-13,3 ± 8,68		
<i>≥ 51 Jahre</i>							

Studie <u>Erhebungs-</u> <u>instrument</u> Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	49	na	49	na	-14,5 ± 7,57	0,6 ± na [-3,05; 4,30] na	
Vortioxetin 10 mg	62	na	62	na	-15,1 ± 9,38	0,1 ± na [-3,64; 3,82] na	
Vortioxetin 20 mg	54	na	54	na	-13,8 ± 11,12	1,4 ± na [-2,82; 5,61] na	
Placebo	51	na	51	na	-15,2 ± 10,63		
CCT-003							
<u>MADRS</u>					<i>Mittelwert ± SD</i>		
<i>≤ 50 Jahre</i>							
Vortioxetin 5 mg	101	na	101	na	-14,9 ± 10,10	-0,6 ± na [-3,24; 2,02] na	
Vortioxetin 10 mg	105	na	105	na	-14,1 ± 10,01	0,1 ± na [-2,48; 2,70] na	
Placebo	108	na	108	na	-14,3 ± 9,16		
<i>≥ 51 Jahre</i>							
Vortioxetin 5 mg	18	na	18	na	-20,8 ± 10,51	-10,0 ± na [-17,72; -2,23] na	na
Vortioxetin 10 mg	17	na	17	na	-19,6 ± 7,13	-8,8 ± na [-15,52; -2,06] na	
Placebo	15	na	15	na	-10,8 ± 11,28		
Daten basieren auf FAS, LOCF, ANCOVA, wenn nicht anders angegeben SD = Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> , MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i> ; OC: <i>Observed Cases</i> * a priori geplante Subgruppenanalyse, ** p-Wert Interaktionstest auf Basis OC Quelle: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2010, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013, Takeda 2013, Takeda 2014b							

In 11 der 14 Vortioxetin-Studien wurden für die für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik verwendeten Erhebungsinstrumente MADRS und HAMD₂₄ Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Alter durchgeführt. In den verschiedenen Studien wurden unterschiedliche Trennpunkte für die Subgruppenauswertungen gewählt (<50Jahre>; <55Jahre>; <65Jahre>).

Ergebnisse von Interaktionstests sind für diese Subgruppenauswertungen für die Studien 303, 304, 305, 315, 316, 317 und 11984A verfügbar. Die Interaktionstests der Studien 303, 304, 305, 315, und 11984A zeigen keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter ($p > 0,2$), außer der Interaktionstest der Studie 303 für die Subgruppe Alter mit Cut-off 65 Jahre, der einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter ($p = 0,1297$) gibt. Die Interaktionstests der Studie 317 zeigen einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter mit Cut-off 55 Jahre ($p = 0,0997$).

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Alter auf Basis der europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt.

Für diese meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Als Trennpunkt für die Subgruppe wird das Alter 50 Jahre gewählt. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
305 <i>HAMD₂₄</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	174	32,55 ± 4,92	174	17,60 ± 9,69	-15,34 ± 0,69	-4,05 ± 1,16 [-6,32; -1,78] p = 0,0005	p = 0,4868
		Placebo	87	32,34 ± 4,34	87	21,29 ± 9,99	-11,29 ± 0,96		
	> 50 Jahre	Vortioxetin	104	32,81 ± 4,88	104	17,72 ± 8,74	-15,40 ± 0,91	-5,39 ± 1,51 [-8,36; -2,42] p = 0,0004	
		Placebo	52	33,31 ± 4,44	52	23,42 ± 8,10	-10,02 ± 1,28		
11492A <i>MADRS</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	144	33,92 ± 2,57	144	13,86 ± 10,00	-19,85 ± 0,90	-5,60 ± 1,44 [-8,44; -2,76] p = 0,0001	p = 0,7956
		Placebo	77	33,88 ± 2,57	77	19,38 ± 11,03	-14,25 ± 1,20		
	> 50 Jahre	Vortioxetin	64	34,25 ± 2,87	64	12,86 ± 10,73	-20,71 ± 1,36	-6,33 ± 2,37 [-11,00; -1,66] p = 0,0081	
		Placebo	28	33,79 ± 3,24	28	18,86 ± 11,48	-14,38 ± 2,05		
13267A <i>MADRS</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	175	31,49 ± 3,61	175	15,55 ± 10,23	-15,49 ± 0,84	-4,55 ± 1,35 [-6,99; -1,70] p = 0,0014	p = 0,4218
		Placebo	87	31,56 ± 4,05	87	20,15 ± 10,49	-11,14 ± 1,11		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
	> 50 Jahre	Vortioxetin	125	31,60 ± 3,10	125	14,87 ± 10,02	-15,87 ± 1,00	-6,01 ± 1,51 [-8,99; -3,03] p < 0,0001	
		Placebo	71	31,32 ± 2,87	71	20,90 ± 9,89	-9,86 ± 1,27		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,3922
<p>Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA</p> <p>SD = Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben</p> <p>MADRS: <i>Montgomery-Åsperg Depression Rating Scale</i>, HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i>, FAS: <i>Full Analysis Set</i>, ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i>, LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i></p> <p>Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015</p>									

Die Interaktionstests zeigen in den einzelnen Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik (jeweils $p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik ($p = 0,3922$).

4.3.1.3.2.1.3 Stratifizierung nach Schweregrad der Erkrankung

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA)

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
303*							
<u>HAMD₂₄</u>							
<i>Baseline HAMD₂₄ Wert ≤ 32 (median)</i>							
Vortioxetin 5 mg	149	28,4 ± 3,09	149	14,9 ± 9,34	-13,29 ± 0,863	-0,20 ± 1,113 [-2,40; 1,99] p = 0,854	
Placebo	149	28,0 ± 3,02	149	15,4 ± 10,08	-13,08 ± 0,848		
<i>Baseline HAMD₂₄ Wert > 32 (median)</i>							
Vortioxetin 5 mg	143	37,1 ± 3,38	143	21,2 ± 11,11	-15,81 ± 1,157	-0,96 ± 1,417 [-3,75; 1,83] p = 0,498	na
Placebo	137	36,6 ± 3,89	137	21,7 ± 12,27	-14,85 ± 1,206		
<i>Baseline MADRS-Wert ≤ 33 (median)</i>							
Vortioxetin 5 mg	156	30,1 ± 4,34	156	16,5 ± 10,10	-13,71 ± 0,827	1,02 ± 1,140 [-1,22; 3,27] p = 0,371	
Placebo	147	29,7 ± 4,04	147	14,9 ± 9,88	-14,73 ± 0,836		
<i>Baseline MADRS-Wert > 33 (median)</i>							
Vortioxetin 5 mg	136	35,6 ± 5,03	136	19,7 ± 11,12	-15,88 ± 1,203	-2,65 ± 1,475 [-5,55; 0,26] p = 0,074	na
Placebo	139	34,7 ± 5,70	139	22,1 ± 12,16	-13,24 ± 1,154		
<i>Baseline HAM-A-Wert ≤ 19 (median)</i>							p=0,0203

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	145	30,5 ± 4,94	145	17,0 ± 10,41	-13,96 ± 1,025	1,50 ± 1,213 [-0,89; 3,88] p = 0,218	
Placebo	152	29,8 ± 4,46	152	15,9 ± 10,70	-15,46 ± 1,021		
<i>Baseline HAM-A-Wert > 19 (median)</i>							
Vortioxetin 5 mg	147	34,8 ± 5,00	147	19,0 ± 10,89	-16,18 ± 1,170	-2,77 ± 1,397 [-5,52; -0,02] p = 0,049	
Placebo	134	34,7 ± 5,45	134	21,3 ± 11,95	-13,41 ± 1,164		
304* <u>HAMD₂₄</u>							
<i>Baseline HAMD₂₄ Wert ≤ 29 (median)</i>							
Vortioxetin 5 mg	73	25,2 ± 3,34	73	15,1 ± 7,63	-9,65 ± 0,980	-2,08 ± 1,347 [-4,73; 0,57] p = 0,124	
Placebo	75	24,6 ± 3,65	75	17,0 ± 9,52	-7,57 ± 0,967		
<i>Baseline HAMD₂₄ Wert > 29 (median)</i>							
Vortioxetin 5 mg	80	34,0 ± 3,56	80	21,5 ± 10,25	-12,10 ± 1,226	1,74 ± 1,654 [-1,52; 4,99] p = 0,295	na
Placebo	74	34,4 ± 3,62	74	21,1 ± 10,12	-13,84 ± 1,314		
<i>Baseline MADRS-Wert ≤ 30 (median)</i>							
Vortioxetin 5 mg	85	27,4 ± 4,99	85	16,1 ± 8,21	-10,78 ± 0,946	-1,08 ± 1,354 [-3,75; 1,58] p = 0,425	
Placebo	81	26,2 ± 5,15	81	16,9 ± 9,48	-9,70 ± 0,963		
<i>Baseline MADRS-Wert > 30 (median)</i>							
Vortioxetin 5 mg	68	32,8 ± 4,77	68	21,3 ± 10,50	-12,04 ± 1,296	-0,46 ± 1,707 [-3,83; 2,90] p = 0,787	na
Placebo	68	33,4 ± 4,63	68	21,6 ± 10,06	-11,58 ± 1,356		
<i>Baseline HAM-A-Wert ≤ 19</i>							
							na

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	96	28,0 ± 4,98	96	16,5 ± 9,00	-10,63 ± 0,953	-0,18 ± 1,310 [-2,76; 2,40] p = 0,892	
Placebo	85	27,0 ± 5,35	85	16,8 ± 9,75	-10,46 ± 0,990		
<i>Baseline HAM-A-Wert > 19</i>							
Vortioxetin 5 mg	57	32,7 ± 5,32	57	21,7 ± 9,82	-10,13 ± 1,387	0,42 ± 1,735 [-3,00; 3,84] p = 0,811	
Placebo	64	32,8 ± 5,46	64	22,0 ± 9,63	-10,55 ± 1,325		
305* <u>HAMD₂₄</u>							
<i>Baseline HAMD₂₄ Wert ≤ 33 (median)</i>							
Vortioxetin 5 mg	83	28,9 ± 3,17	83	15,5 ± 8,50	-13,94 ± 0,976	-5,67 ± 1,348 [-8,32; -3,02] p < 0,001	
Vortioxetin 10 mg	77	29,8 ± 3,05	77	14,5 ± 7,89	-14,85 ± 1,039	-6,58 ± 1,382 [-9,30; -3,86] p < 0,001	
Placebo	83	29,9 ± 2,75	83	21,4 ± 9,08	-8,27 ± 0,976		
<i>Baseline HAMD₂₄ Wert > 33 (median)</i>							
Vortioxetin 5 mg	56	37,0 ± 2,68	56	20,9 ± 9,11	-16,43 ± 1,421	-1,27 ± 1,794 [-4,81; 2,26] p = 0,478	na
Vortioxetin 10 mg	62	37,3 ± 2,79	62	22,1 ± 10,17	-16,19 ± 1,334	-1,04 ± 1,754 [-4,50; 2,42] p = 0,555	
Placebo	56	36,9 ± 2,61	56	22,8 ± 9,75	-15,16 ± 1,393		
<i>Baseline MADRS-Wert ≤ 30 (median)</i>							
Vortioxetin 5 mg	77	30,4 ± 4,77	77	17,9 ± 9,60	-13,91 ± 1,033	-2,65 ± 1,368 [-5,34; 0,05] p = 0,054	
Vortioxetin 10 mg	61	30,7 ± 4,52	61	16,8 ± 8,87	-15,34 ± 1,149	-4,08 ± 1,455 [-6,94; -1,21] p = 0,005	na
Placebo	79	31,3 ± 4,06	79	21,1 ± 9,08	-11,27 ± 0,995		
<i>Baseline MADRS-Wert > 30 (median)</i>							

Studie <u>Erhebungs-</u> <u>instrument</u> Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	62	34,3 ± 4,38	62	17,4 ± 8,54	-16,04 ± 1,281	-5,10 ± 1,706 [-8,46; -1,74] p = 0,003	
Vortioxetin 10 mg	78	35,1 ± 4,05	78	18,8 ± 10,31	-15,92 ± 1,112	-4,99 ± 1,641 [-8,22; -1,76] p = 0,003	
Placebo	60	34,5 ± 4,17	60	23,1 ± 9,64	-10,94 ± 1,285		
<i>Baseline HAM-A-Wert < 20</i>							
Vortioxetin 5 mg	77	30,3 ± 4,89	77	15,5 ± 8,98	-14,73 ± 1,153	-4,19 ± 1,518 [-7,18; -1,20] p = 0,006	
Vortioxetin 10 mg	64	30,7 ± 4,38	64	14,1 ± 8,07	-16,33 ± 1,317	-5,78 ± 1,573 [-8,88; -2,68] p < 0,001	
Placebo	73	31,2 ± 4,08	73	20,0 ± 9,51	-10,54 ± 1,249		
<i>Baseline HAM-A-Wert ≥ 20</i>							
Vortioxetin 5 mg	62	34,4 ± 4,12	62	20,4 ± 8,59	-14,67 ± 1,109	-3,75 ± 1,412 [-6,53; -0,97] p = 0,008	p=0,0203
Vortioxetin 10 mg	75	35,2 ± 4,08	75	21,1 ± 9,89	-14,99 ± 1,012	-4,06 ± 1,360 [-6,74; -1,38] p = 0,003	
Placebo	66	34,4 ± 4,12	66	24,2 ± 8,68	-10,92 ± 1,070		
315* <u>MADRS</u>							
<i>Baseline MADRS-Wert ≤ 31 (median)</i>							
Vortioxetin 15 mg	80	29,0 ± 1,65	80	16,8 ± 9,54	-12,30 ± 1,139	0,09 ± 1,507 [-2,87; 3,06] p = 0,950	
Vortioxetin 20 mg	72	28,4 ± 1,65	72	15,0 ± 8,76	-13,48 ± 1,143	-1,09 ± 1,527 [-4,10; 1,92] p = 0,475	na
Placebo	82	28,4 ± 2,50	82	16,1 ± 9,79	-12,39 ± 1,113		
<i>Baseline MADRS-Wert > 31 (median)</i>							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie <u>Erhebungs-</u> <u>instrument</u> Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 15 mg	65	35,6 ± 3,20	65	21,4 ± 10,94	-14,07 ± 1,473	-2,39 ± 1,971 [-6,27; 1,49] p = 0,227	
Vortioxetin 20 mg	75	35,5 ± 3,25	75	20,4 ± 11,26	-14,82 ± 1,343	-3,14 ± 1,898 [-6,88; 0,59] p = 0,099	
Placebo	71	35,1 ± 2,57	71	23,7 ± 11,20	-11,68 ± 1,428		
<i>Baseline HAM-A-Wert < 20</i>							
Vortioxetin 15 mg	94	30,7 ± 3,37	94	17,8 ± 10,21	-12,45 ± 1,049	-1,08 ± 1,375 [-3,78; 1,63] p = 0,433	
Vortioxetin 20 mg	101	30,9 ± 3,87	101	16,5 ± 9,77	-14,26 ± 1,020	-2,90 ± 1,361 [-5,57; -0,22] p = 0,034	
Placebo	107	30,4 ± 3,90	107	19,2 ± 11,26	-11,37 ± 0,980		
<i>Baseline HAM-A-Wert ≥ 20</i>							
Vortioxetin 15 mg	51	34,2 ± 4,40	51	20,9 ± 10,57	-13,25 ± 1,666	0,80 ± 2,293 [-3,73; 5,33] p = 0,727	0,1826
Vortioxetin 20 mg	46	34,5 ± 4,44	46	20,6 ± 11,39	-12,68 ± 1,725	1,36 ± 2,412 [-3,40; 6,13] p = 0,572	
Placebo	46	34,1 ± 3,79	46	20,6 ± 10,80	-14,05 ± 1,758		
316* <u>MADRS</u>							
<i>Baseline MADRS-Wert ≤ 32 (median)</i>							
Vortioxetin 10 mg	88	29,0 ± 1,95	88	19,3 ± 9,63	-10,04 ± 0,999	0,59 ± 1,362 [-2,09; 3,28] p = 0,665	
Vortioxetin 20 mg	75	29,2 ± 2,39	75	17,1 ± 8,83	-12,21 ± 1,095	-1,58 ± 1,414 [-4,37; 1,20] p = 0,264	na
Placebo	92	29,3 ± 1,96	92	19,4 ± 9,28	-10,63 ± 0,988		
<i>Baseline MADRS-Wert > 32 (median)</i>							

Studie <u>Erhebungs-</u> <u>instrument</u> Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 10 mg	66	36,5 ± 3,26	66	21,1 ± 11,56	-15,89 ± 1,460	-4,87 ± 1,937 [-8,69; -1,04] p = 0,013	
Vortioxetin 20 mg	73	35,9 ± 3,00	73	20,9 ± 11,02	-15,56 ± 1,401	-4,54 ± 1,906 [-8,30; -0,77] p = 0,018	
Placebo	63	36,0 ± 2,59	63	25,3 ± 10,17	-11,03 ± 1,439		
<i>Baseline HAM-A-Wert < 20</i>							
Vortioxetin 10 mg	94	31,1 ± 3,56	94	19,2 ± 10,28	-11,94 ± 1,014	-1,12 ± 1,361 [-3,80; 1,56] p = 0,412	
Vortioxetin 20 mg	80	31,1 ± 3,87	80	19,3 ± 9,57	-12,00 ± 1,150	-1,17 ± 1,424 [-3,98; 1,63] p = 0,411	
Placebo	98	31,1 ± 3,63	98	20,0 ± 10,09	-10,83 ± 1,018		
<i>Baseline HAM-A-Wert ≥ 20</i>							
Vortioxetin 10 mg	60	34,0 ± 5,30	60	21,3 ± 10,81	-12,49 ± 1,484	-3,74 ± 1,933 [-7,55; 0,08] p = 0,055	0,0220**
Vortioxetin 20 mg	68	34,1 ± 4,26	68	18,7 ± 10,79	-14,79 ± 1,478	-6,03 ± 1,872 [-9,73; -2,33] p = 0,002	
Placebo	57	33,6 ± 4,10	57	24,8 ± 9,31	-8,76 ± 1,522		
317* <u>MADRS</u>							
<i>Baseline MADRS-Wert ≤ 34 (median)</i>							
Vortioxetin 10 mg	71	30,8 ± 2,31	71	20,0 ± 11,45	-10,90 ± 1,436	1,07 ± 1,905 [-2,68; 4,83] p = 0,574	
Vortioxetin 15 mg	79	30,7 ± 2,39	79	21,0 ± 11,12	-9,88 ± 1,356	2,09 ± 1,832 [-1,52; 5,71] p = 0,255	p=0,0425 **
Placebo	90	30,6 ± 2,45	90	18,5 ± 10,86	-11,97 ± 1,272		
<i>Baseline MADRS-Wert > 34 (median)</i>							

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 10 mg	72	37,5 ± 2,18	72	21,9 ± 13,80	-15,69 ± 1,619	-3,52 ± 2,406 [-8,27; 1,23] p = 0,145	
Vortioxetin 15 mg	63	37,9 ± 2,90	63	21,6 ± 13,02	-17,76 ± 1,845	-5,59 ± 2,488 [-10,51; -0,68] p = 0,026	
Placebo	59	37,8 ± 3,22	59	25,6 ± 12,16	-12,17 ± 1,867		
<i>Baseline HAM-A-Wert < 20</i>							
Vortioxetin 10 mg	74	33,3 ± 4,21	74	21,2 ± 12,81	-12,85 ± 1,494	-1,49 ± 1,991 [-5,42; 2,44] p = 0,456	
Vortioxetin 15 mg	75	32,9 ± 4,02	75	19,8 ± 11,70	-13,43 ± 1,458	-2,07 ± 2,009 [-6,03; 1,90] p = 0,305	
Placebo	74	31,8 ± 3,91	74	21,5 ± 11,14	-11,36 ± 1,494		
<i>Baseline HAM-A-Wert ≥ 20</i>							
Vortioxetin 10 mg	69	35,1 ± 3,62	69	20,8 ± 12,63	-13,80 ± 1,627	-1,08 ± 2,168 [-5,36; 3,20] p = 0,619	0,4739**
Vortioxetin 15 mg	67	35,0 ± 4,69	67	22,9 ± 12,13	-11,65 ± 1,719	1,07 ± 2,255 [-3,38; 5,52] p = 0,636	
Placebo	75	35,1 ± 4,42	75	21,0 ± 12,64	-12,72 ± 1,627		
11492A* <u>HAMD₂₄</u>							
<i>Baseline MADRS-Wert < 35</i>							
Vortioxetin 5 mg	na	na	61	na	-14,58 ± 1,14	-1,36 ± 1,53 [-4,37; 1,65] p = 0,3743	
Vortioxetin 10 mg	na	na	60	na	-17,26 ± 1,18	-4,04 ± 1,51 [-7,02; -1,05] p = 0,0083	na
Placebo	na	na	68	na	-13,22 ± 1,12		
<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>							

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	na	na	47	na	-21,55 ± 1,54	-9,16 ± 2,16 [-13,44; -4,89] p < 0,0001	
Vortioxetin 10 mg	na	na	40	na	-19,41 ± 1,61	-7,03 ± 2,19 [-11,36; -2,70] p = 0,0017	
Placebo	na	na	37	na	-12,39 ± 1,71		
MADRS							
<i>Baseline MADRS-Wert < 35</i>							
Vortioxetin 5 mg	na	na	61	na	-17,49 ± 1,28	-1,59 ± 1,72 [-4,98; 1,81] p = 0,3588	
Vortioxetin 10 mg	na	na	60	na	-20,29 ± 1,32	-4,38 ± 1,69 [-7,72; -1,05] p = 0,0103	
Placebo	na	na	68	na	-15,91 ± 1,27		
<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>							
Vortioxetin 5 mg	na	na	47	na	-24,17 ± 1,82	-10,76 ± 2,54 [-15,79; -5,74] p < 0,001	p=0,0355
Vortioxetin 10 mg	na	na	40	na	-21,11 ± 1,88	-7,70 ± 2,55 [-12,75; -2,66] p = 0,0030	
Placebo	na	na	37	na	-13,41 ± 2,00		
11984A*							
HAMD₂₄							
<i>Baseline MADRS-Wert ≤ 32 (median)</i>							
Vortioxetin 5 mg	81	na	81	na	-14,7 ± 1,06	-3,02 ± 1,37 [-5,72; -0,32] p = 0,0283	na
Vortioxetin 10 mg	93	na	93	na	-13,5 ± 0,96	-1,80 ± 1,31 [-4,38; 0,77] p = 0,1694	
Placebo	94	na	94	na	-11,7 ± 0,98		
<i>Baseline MADRS-Wert > 32 (median)</i>							

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	74	na	74	na	-16,4 ± 1,48	-0,15 ± 2,33 [-4,75; 4,44] p = 0,9476	
Vortioxetin 10 mg	58	na	58	na	-17,5 ± 1,68	-1,29 ± 2,40 [-6,03; 3,44] p = 0,5909	
Placebo	51	na	51	na	-16,2 ± 1,82		
<i>Baseline HAMD₂₄-Wert ≤ 30 (median)</i>							
Vortioxetin 5 mg	71	na	71	na	-12,6 ± 1,09	-0,92 ± 1,46 [-3,80; 1,96] p = 0,5306	
Vortioxetin 10 mg	81	na	81	na	-11,8 ± 1,02	-0,11 ± 1,40 [-2,87; 2,65] p = 0,9361	
Placebo	79	na	79	na	-11,7 ± 1,02		
<i>Baseline HAMD₂₄-Wert > 30 (median)</i>							
Vortioxetin 5 mg	84	na	84	na	-18,2 ± 1,35	-3,06 ± 2,02 [-7,03; 0,92] p = 0,1312	na
Vortioxetin 10 mg	70	na	70	na	-18,7 ± 1,47	-3,54 ± 2,07 [-7,62; 0,55] p = 0,0894	
Placebo	66	na	66	na	-15,2 ± 1,55		
<i>Baseline HAM-A-Wert ≤ 23 (median)</i>							
Vortioxetin 5 mg	79	na	79	na	-14,8 ± 1,09	-1,81 ± 1,52 [-4,80; 1,18] p = 0,2349	
Vortioxetin 10 mg	71	na	71	na	-13,6 ± 1,14	-0,59 ± 1,53 [-3,59; 2,42] p = 0,7021	na
Placebo	72	na	72	na	-13,0 ± 1,15		
<i>Baseline HAM-A-Wert > 23 (median)</i>							

Studie <u>Erhebungs-</u> <u>instrument</u> <i>Subgruppe</i> Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	76	na	76	na	-15,1 ± 1,34	-0,58 ± 1,88 [-4,27; 3,11] p = 0,7568	
Vortioxetin 10 mg	80	na	80	na	-16,6 ± 1,31	-2,03 ± 1,82 [-5,62; 1,57] p = 0,2677	
Placebo	73	na	73	na	-14,6 ± 1,38		
<i>Baseline HAM-A-Wert < 20</i>							
Vortioxetin 5 mg	55	na	55	na	-13,3 ± 1,38	-2,26 ± 1,92 [-6,04; 1,53] p = 0,2410	
Vortioxetin 10 mg	50	na	50	na	-12,9 ± 1,39	-1,90 ± 1,92 [-5,69; 1,88] p = 0,3229	
Placebo	48	na	48	na	-11,0 ± 1,48		
<i>Baseline HAM-A-Wert > 20</i>							
Vortioxetin 5 mg	100	na	100	na	-15,8 ± 1,09	-1,15 ± 1,49 [-4,08; 1,79] p = 0,4421	na
Vortioxetin 10 mg	101	na	101	na	-15,8 ± 1,07	-1,15 ± 1,49 [-4,07; 1,77] p = 0,4399	
Placebo	97	na	97	na	-14,7 ± 1,10		
<u>MADRS</u>							
<i>Baseline MADRS-Wert ≤ 32 (median)</i>							
Vortioxetin 5 mg	81	na	81	na	-15,6 ± 1,06	-3,07 ± 1,37 [-5,77; -0,37] p = 0,0260	
Vortioxetin 10 mg	93	na	93	na	-14,5 ± 0,96	-1,96 ± 1,31 [-4,54; 0,62] p = 0,1353	na
Placebo	94	na	94	na	-12,6 ± 0,98		
<i>Baseline MADRS-Wert > 32 (median)</i>							

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	74	na	74	na	-18,1 ± 1,46	0,06 ± 2,30 [-4,47; 4,60] p = 0,9776	
Vortioxetin 10 mg	58	na	58	na	-19,0 ± 1,69	-0,80 ± 2,39 [-5,51; 3,90] p = 0,7369	
Placebo	51	na	51	na	-18,1 ± 1,80		
<i>Baseline HAMD₂₄-Wert ≤ 30 (median)</i>							
Vortioxetin 5 mg	71	na	71	na	-15,1 ± 1,15	-0,80 ± 1,55 [-3,85; 2,25] p = 0,6053	
Vortioxetin 10 mg	81	na	81	na	-14,9 ± 1,08	-0,59 ± 1,49 [-3,51; 2,33] p = 0,6916	
Placebo	79	na	79	na	-14,3 ± 1,08		na
<i>Baseline HAMD₂₄-Wert > 30 (median)</i>							
Vortioxetin 5 mg	84	na	84	na	-18,0 ± 1,32	-3,20 ± 1,94 [-7,03; 0,63] p = 0,1009	
Vortioxetin 10 mg	70	na	70	na	-17,7 ± 1,43	-2,93 ± 2,00 [-6,86; 1,01] p = 0,1441	
Placebo	66	na	66	na	-14,8 ± 1,48		
<i>Baseline HAM-A-Wert ≤ 23 (median)</i>							
Vortioxetin 5 mg	79	na	79	na	-16,7 ± 1,12	-1,42 ± 1,56 [-4,50; 1,65] p = 0,3630	
Vortioxetin 10 mg	71	na	71	na	-16,1 ± 1,18	-0,82 ± 1,58 [-3,92; 2,28] p = 0,6018	na
Placebo	72	na	72	na	-15,3 ± 1,19		
<i>Baseline HAM-A-Wert > 23 (median)</i>							

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	76	na	76	na	-15,9 ± 1,33	-0,73 ± 1,83 [-4,34; 2,88] p = 0,6897	
Vortioxetin 10 mg	80	na	80	na	-16,7 ± 1,30	-1,56 ± 1,79 [-5,08; 1,96] p = 0,3832	
Placebo	73	na	73	na	-15,1 ± 1,35		
<i>Baseline HAM-A-Wert < 20</i>							
Vortioxetin 5 mg	55	na	55	na	-15,3 ± 1,44	-1,76 ± 2,00 [-5,71; 2,18] p = 0,3790	
Vortioxetin 10 mg	50	na	50	na	-15,9 ± 1,45	-2,31 ± 2,01 [-6,27; 1,66] p = 0,2525	
Placebo	48	na	48	na	-13,6 ± 1,55		
<i>Baseline HAM-A-Wert > 20</i>							
Vortioxetin 5 mg	100	na	100	na	-16,6 ± 1,07	-1,11 ± 1,46 [-3,98; 1,76] p = 0,4478	na
Vortioxetin 10 mg	101	na	101	na	-16,3 ± 1,05	-0,80 ± 1,46 [-3,66; 2,07] p = 0,5854	
Placebo	97	na	97	na	-15,5 ± 1,08		
12541A* <u>HAMD₂₄</u>							
<i>Baseline HAMD₂₄ Wert ≤ 26</i>							
Vortioxetin 5 mg	50	na	50	na	-13,80 ± na	-2,26 ± 1,87 na p = 0,2270	
Placebo	42	na	42	na	-11,54 ± na		
<i>Baseline HAMD₂₄ Wert > 26</i>							
Vortioxetin 5 mg	105	na	105	na	-13,90 ± na	-3,82 ± 1,24 na p = 0,0021	p = 0,6934
Placebo	103	na	103	na	-10,08 ± na		

Studie <u>Erhebungs-</u> <u>instrument</u> Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
<i>Baseline MADRS-Wert ≤ 31</i>							
Vortioxetin 5 mg	100	na	100	na	-13,75 ± na	-2,21 ± 1,25 na p = 0,0768	p = 0,2062
Placebo	102	na	102	na	-11,54 ± na		
<i>Baseline MADRS-Wert > 31</i>							
Vortioxetin 5 mg	55	na	55	na	-14,05 ± na	-6,07 ± 1,81 na p = 0,0009	p = 0,1903
Placebo	43	na	43	na	-7,98 ± na		
<i>Baseline HAM-A-Wert ≤ 20</i>							
Vortioxetin 5 mg	71	na	71	na	-13,98 ± na	-1,63 ± 1,48 na p = 0,2717	p = 0,1903
Placebo	72	na	72	na	-12,35 ± na		
<i>Baseline HAM-A-Wert > 20</i>							
Vortioxetin 5 mg	84	na	84	na	-13,76 ± na	-5,10 ± 1,42 na p = 0,0004	p = 0,1903
Placebo	73	na	73	na	-8,65 ± na		
13267A*							
<u>MADRS</u>							
<i>Baseline MADRS-Wert ≤ 29 (median) (OC/MMRM)</i>							
Vortioxetin 15 mg	na	na	29	na	-13,70 ± 1,51	-3,60 ± 1,93 [-7,41; 0,22] p = 0,0644	na
Vortioxetin 20 mg	na	na	42	na	-16,38 ± 1,29	-6,28 ± 1,78 [-9,80; -2,77] p = 0,0005	
Placebo	na	na	46	na	-10,10 ± 1,24		
<i>Baseline MADRS-Wert > 29 (median) (OC/MMRM)</i>							

Studie <u>Erhebungs-</u> <u>instrument</u> Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 15 mg	na	na	89	na	-18,76 ± 0,93	-6,11 ± 1,32 [-8,71; -3,51] p < 0,0001	
Vortioxetin 20 mg	na	na	83	na	-19,92 ± 0,99	-7,27 ± 1,36 [-9,95; -4,59] p < 0,0001	
Placebo	na	na	84	na	-12,65 ± 0,96		
<i>Baseline HAM-A-Wert < 20</i>							
Vortioxetin 15 mg	na	na	47	na	-17,18 ± 1,16	-5,51 ± 1,53 [-8,53; -2,49] p = 0,0004	
Vortioxetin 20 mg	na	na	60	na	-19,00 ± 1,07	-7,34 ± 1,46 [-10,22; -4,45] p < 0,0001	
Placebo	na	na	59	na	-11,67 ± 1,06		p=0,3780 **
<i>Baseline HAM-A-Wert ≥ 20</i>							
Vortioxetin 15 mg	na	na	71	na	-17,44 ± 1,08	-5,24 ± 1,53 [-8,25; -2,22] p = 0,0007	
Vortioxetin 20 mg	na	na	65	na	-18,62 ± 1,15	-6,42 ± 1,58 [-9,53; -3,31] p < 0,0001	
Placebo	na	na	71	na	-12,20 ± 1,09		
CCT-002 MADRS					<i>Mittelwert ± SD</i>		
<i>Baseline MADRS-Wert ≤ 30</i>							
Vortioxetin 5 mg	63	na	63	na	-13,4 ± 8,96	-1,4 ± na [-4,35; 1,52] na	
Vortioxetin 10 mg	65	na	65	na	-15,1 ± 7,10	-3,1 ± na [-5,72; -0,50] na	na
Vortioxetin 20 mg	67	na	67	na	-13,3 ± 9,33	-1,3 ± na [-4,24; 1,67] na	
Placebo	70	na	70	na	-12,0 ± 8,17		
<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 31</i>							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie <u>Erhebungs-</u> <u>instrument</u> <i>Subgruppe</i> Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	79	na	79	na	-15,4 ± 9,28	0,2 ± na [-2,83; 3,25] na	
Vortioxetin 10 mg	82	na	82	na	-16,2 ± 11,35	-0,6 ± na [-3,92; 2,75] na	
Vortioxetin 20 mg	82	na	82	na	-17,9 ± 11,67	-2,2 ± na [-5,63; 1,15] na	
Placebo	80	na	80	na	-15,7 ± 10,09		
<i>Baseline HAM-A-Wert ≤ 19</i>							
Vortioxetin 5 mg	82	na	82	na	-15,8 ± 9,56	-1,8 ± na [-4,60; 1,09] na	
Vortioxetin 10 mg	83	na	83	na	-16,0 ± 9,27	-2,0 ± na [-4,78; 0,80] na	
Vortioxetin 20 mg	91	na	91	na	-16,8 ± 10,26	-2,7 ± na [-5,62; 0,15] na	
Placebo	86	na	86	na	-14,0 ± 9,11		p=0,5828
<i>Baseline HAM-A-Wert ≥ 20</i>							
Vortioxetin 5 mg	60	na	60	na	-12,9 ± 8,38	1,0 ± na [-2,27; 4,25] na	
Vortioxetin 10 mg	64	na	64	na	-15,4 ± 10,26	-1,5 ± na [-5,05; 1,98] na	
Vortioxetin 20 mg	58	na	58	na	-14,4 ± 11,75	-0,5 ± na [-4,38; 3,37] na	
Placebo	64	na	64	na	-13,9 ± 9,83		
CCT-003 <u>MADRS</u>					<i>Mittelwert ± SD</i>		
<i>Baseline MADRS-Wert ≤ 30</i>							na

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	54	na	54	na	-11,9 ± 8,33	0,9 ± na [-2,26; 4,13] na	
Vortioxetin 10 mg	47	na	47	na	-12,2 ± 9,43	0,7 ± na [-2,84; 4,22] na	
Placebo	50	na	50	na	-12,9 ± 8,07		
<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 31</i>							
Vortioxetin 5 mg	65	na	65	na	-18,9 ± 10,83	-4,4 ± na [-8,00; -0,88] na	
Vortioxetin 10 mg	75	na	75	na	-16,6 ± 9,74	-2,1 ± na [-5,38; 1,14] na	
Placebo	73	na	73	na	-14,5 ± 10,31		
Daten basieren auf FAS, LOCF, ANCOVA, wenn nicht anders angegeben SD = Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> , MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i> ; OC: <i>Observed Cases</i> * a priori geplante Subgruppenanalyse, ** p-Wert Interaktionstest auf Basis OC Quelle: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Takeda 2013, Takeda 2014b							

In 13 der 14 Vortioxetin-Studien (außer 202) wurden für die für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik verwendeten Erhebungsinstrumente MADRS und HAMD₂₄ Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung durchgeführt. In den verschiedenen Studien wurden unterschiedliche Trennpunkte für die Subgruppenauswertungen gewählt: Basis war dabei immer der Baseline-Wert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes in der Studie (HAMD₂₄: ≤ 26 > oder Median der Studie; MADRS: ≤ 31 >, ≤ 35 > oder Median der Studie; HAM-A: < 20 ≥ oder Median der Studie). Ergebnisse von Interaktionstests sind für diese Subgruppenauswertungen für die Studien 303, 304, 305, 315, 316, 11492A, 12541A und 13267A verfügbar. Die Interaktionstests der Studie 303 zeigen einen Beleg für eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung basierend auf Subgruppe HAMA ≤ 19 ≥ (p = 0,0203). Die Interaktionstests der Studie 304 zeigen keinen Hinweis für eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung basierend auf

Subgruppe HAMA $\leq 19 \geq$ ($p = 0,7094$). Die Interaktionstests der Studie 305 zeigen keinen Hinweis für eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung basierend auf Subgruppe HAMA $< 20 \geq$ ($p = 0,6899$). Die Interaktionstests der Studie 315 zeigen keinen Hinweis für eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung basierend auf Subgruppe MADRS $\leq 31 \geq$ ($p = 0,5533$) bzw. einen Hinweis für eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung basierend auf Subgruppe HAMA $< 20 \geq$ ($p = 0,1826$). Die Interaktionstests der Studie 316 zeigen einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung basierend auf Subgruppe MADRS $\leq 32 \geq$ ($p = 0,0570$), bzw. einen Beleg für eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung basierend auf Subgruppe HAMA $< 20 \geq$ ($p = 0,0220$). Die Interaktionstests der Studie 317 zeigen keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung basierend auf Subgruppe HAMA $< 20 \geq$ ($p = 0,4739$), bzw. einen Beleg für eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung basierend auf Subgruppe MADRS $\leq 34 \geq$ ($p = 0,0425$).

Die Interaktionstests der Studie 11492A zeigen einen Beleg für eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung basierend auf Subgruppe MADRS $< 35 \geq$ ($p = 0,0355$). Die Interaktionstests der Studie 12541A zeigen für die Subgruppen HAMD₂₄ $\leq 26 >$ ($p = 0,6934$) und MADRS $\leq 31 >$ ($p = 0,2062$) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung. Die Subgruppe HAM-A $< 20 \geq$ der Studie 12541A zeigt in dem Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung ($p = 0,1903$). Die Interaktionstests der Studie 13267A zeigen keinen Hinweis für eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung basierend auf Subgruppe HAMA $< 20 \geq$ ($p = 0,3780$). Die Interaktionstests der Studie CCT-002 zeigen keinen Hinweis für eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung basierend auf Subgruppe HAMA $\leq 19 \geq$ ($p = 0,5828$).

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung auf Basis der europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt.

Für diese meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Als Trennpunkt für die Subgruppe wird der MADRS-Baselinewert 35 gewählt. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
305 <i>HAMD₂₄</i>	<i>Baseline MADRS- Wert 20-34</i>	Vortioxetin	233	31,76 ± 4,42	233	17,06 ± 9,19	-15,64 ± 0,64	-4,17 ± 0,97 [-6,08; -2,26] p < 0,0001	p = 0,2470
		Placebo	121	32,10 ± 4,04	121	21,31 ± 9,25	-11,47 ± 0,84		
	<i>Baseline MADRS- Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	45	37,24 ± 4,72	45	20,69 ± 9,57	-14,25 ± 1,53	-7,22 ± 2,45 [-12,02; -2,41] p = 0,0034	
		Placebo	18	36,78 ± 4,54	18	27,28 ± 8,59	-7,04 ± 2,19		
11492A <i>MADRS</i>	<i>Baseline MADRS- Wert 20-34</i>	Vortioxetin	121	32,17 ± 1,25	121	13,39 ± 9,32	-18,84 ± 0,99	-3,19 ± 1,53 [-6,21; -0,17] p = 0,0388	p = 0,0065
		Placebo	68	32,18 ± 1,25	68	16,40 ± 10,84	-15,66 ± 1,29		
	<i>Baseline MADRS- Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	87	36,59 ± 1,85	87	13,78 ± 11,40	-22,00 ± 1,20	-10,25 ± 2,01 [-14,20; -6,30] p < 0,0001	
		Placebo	37	36,95 ± 1,94	37	24,46 ± 9,69	-11,74 ± 1,79		
13267A <i>MADRS</i>	<i>Baseline MADRS- Wert 20-34</i>	Vortioxetin	246	30,34 ± 2,29	246	14,50 ± 9,68	-15,45 ± 0,72	-5,71 ± 1,09 [-7,85; -3,57] p < 0,0001	p = 0,2393
		Placebo	130	30,22 ± 2,31	130	20,10 ± 10,10	-9,74 ± 0,93		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
	<i>Baseline MADRS- Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	54	36,96 ± 2,13	54	18,76 ± 11,44	-16,92 ± 1,49	-2,57 ± 2,41 [-7,31; 2,18] p = 0,2881	
		Placebo	28	37,18 ± 2,61	28	22,29 ± 10,63	-14,36 ± 2,05		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,4083
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA SD = Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015									

Die Interaktionstests zeigen in den beiden Studien 305 und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik (jeweils $p > 0,2$). Die Studie 11492A zeigt in dem Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung ($p < 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse ergibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik ($p = 0,4083$).

4.3.1.3.2.1.4 Stratifizierung nach Regionen bzw. Ländern

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA)

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
12541A*							
<u>HAMD₂₄</u>							
<i>Kanada</i>							
Vortioxetin 5 mg	4	na	4	na	-11,78 ± 4,35	-0,32 ± 6,15 [-12,42; 11,77] p = 0,9582	
Placebo	4	na	4	na	-11,46 ± 4,36		
<i>Deutschland</i>							
Vortioxetin 5 mg	6	na	6	na	-15,85 ± 3,55	-3,99 ± 4,84 [-13,50; 5,52] p = 0,4102	
Placebo	7	na	7	na	-11,86 ± 3,29		
<i>Finnland</i>							
Vortioxetin 5 mg	47	na	47	na	-15,85 ± 1,27	-5,02 ± 1,81 [-8,58; -1,45] p = 0,0059	p=0,0584
Placebo	45	na	45	na	-10,84 ± 1,30		
<i>Frankreich</i>							
Vortioxetin 5 mg	5	na	5	na	-18,08 ± 3,90	1,36 ± 5,85 [-10,14; 12,86] p = 0,8163	
Placebo	4	na	4	na	-19,44 ± 4,39		
<i>Schweden</i>							
Vortioxetin 5 mg	14	na	14	na	-11,38 ± 2,33	2,36 ± 3,42 [-4,37; 9,08] p = 0,4911	
Placebo	12	na	12	na	-13,74 ± 2,51		
<i>Ukraine</i>							

Studie <u>Erhebungs-</u> <u>instrument</u> <i>Subgruppe</i> Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	22	na	22	na	-16,54 ± 1,86	-11,39 ± 2,72 [-16,74; -6,03] p < 0,0001	
Placebo	19	na	19	na	-5,15 ± 2,00		
<i>USA</i>							
Vortioxetin 5 mg	57	na	57	na	-11,41 ± 1,15	-0,88 ± 1,65 [-4,13; 2,36] p = 0,5932	
Placebo	54	na	54	na	-10,53 ± 1,18		
<u>HAMD₂₄</u>							
<i>USA</i>							
Vortioxetin 5 mg	57	na	57	na	-11,41 ± na	-0,89 ± 1,67 na p = 0,5957	
Placebo	54	na	54	na	-10,52 ± na		
<i>Nicht-USA</i>							
Vortioxetin 5 mg	98	na	98	na	-15,31 ± na	-4,80 ± 1,28 na p = 0,0002	p=0,1013
Placebo	91	na	91	na	-10,51 ± na		
CCT-002*							
<u>MADRS</u>							
<i>Japan</i>							na

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	32	na	32	na	-12,42 ± 1,893	0,89 ± 2,681 [-5,488; 7,261] p = 0,9758	
Vortioxetin 10 mg	31	na	31	na	-16,04 ± 1,929	-2,74 ± 2,720 [-9,204; 3,732] p = 0,6207	
Vortioxetin 20 mg	33	na	33	na	-16,75 ± 1,865	-3,45 ± 2,670 [-9,799; 2,895] p = 0,4277	
Placebo	32	na	32	na	-13,30 ± 1,902		
<i>Nicht-Japan</i>							
Vortioxetin 5 mg	110	na	110	na	-15,25 ± 0,885	-1,05 ± 1,231 [-3,952; 1,853] p = 0,7289	
Vortioxetin 10 mg	116	na	116	na	-15,57 ± 0,862	-1,37 ± 1,214 [-4,231; 1,495] p = 0,5380	
Vortioxetin 20 mg	116	na	116	na	-15,54 ± 0,862	-1,34 ± 1,214 [-4,206; 1,520] p = 0,5521	
Placebo	118	na	118	na	-14,20 ± 0,855		
Daten basieren auf FAS, LOCF, ANCOVA SD = Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> , * a priori geplante Subgruppenanalyse Quellen: Lundbeck 2011, Takeda 2013							

In 2 der 14 Vortioxetin-Studien wurden für die für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik verwendeten Erhebungsinstrumente MADRS und HAMD₂₄ Subgruppenauswertungen zum Effektmofikator Region bzw. Länder durchgeführt. In der

Studie 12541A wurden sowohl auf Landesebene (Kanada, Deutschland, Finnland, Frankreich, Schweden, Ukraine, USA) als auch auf regionaler Ebene (USA, Nicht-USA) Subgruppen gebildet. Die Interaktionstests zeigen sowohl auf Landes- als auch auf regionaler Ebene einen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p < 0,2$). In der Studie CCT-002 erfolgte eine Subgruppenauswertung auf regionaler Ebene (Japan, Nicht-Japan). Ergebnisse von Interaktionstests sind jedoch nicht verfügbar.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Region bzw. Land auf Basis der europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt.

Für diese meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Für die Subgruppe wird eine Einteilung in die Regionen Osteuropa, Skandinavien und Westeuropa vorgenommen. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
305 <i>HAMD₂₄</i>	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	101	32,20 ± 4,18	101	15,77 ± 8,02	-16,58 ± 0,87	-7,93 ± 1,48 [-10,84; -5,02] p < 0,0001	p = 0,0503
		Placebo	53	31,81 ± 4,10	53	23,49 ± 9,07	-8,64 ± 1,20		
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	0		0				
		Placebo	0		0				
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	129	32,74 ± 4,99	129	18,43 ± 9,73	-14,22 ± 0,77	-4,05 ± 1,31 [-6,63; -1,48] p = 0,0021	
		Placebo	68	33,22 ± 4,74	68	22,75 ± 9,28	-10,17 ± 1,06		
11492A <i>MADRS</i>	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	54	33,79 ± 2,26	54	10,28 ± 7,82	-23,6 ± 1,42	-7,92 ± 2,47 [-12,77; -3,06] p = 0,0015	p = 0,7930
		Placebo	27	32,56 ± 1,56	27	17,70 ± 11,32	-15,68 ± 2,03		
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	71	34,41 ± 2,75	71	11,93 ± 9,11	-22,24 ± 1,24	-6,70 ± 2,15 [-10,93; -2,48] p = 0,0020	
		Placebo	35	34,20 ± 2,67	35	18,54 ± 11,67	-15,54 ± 1,76		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert		
13267A <i>MADRS</i>	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	42	34,02 ± 2,69	42	17,81 ± 13,34	-16,20 ± 1,60	-5,40 ± 2,74 [-10,79; 0,00] p = 0,0501			
		Placebo	22	34,82 ± 3,28	22	23,55 ± 10,46	-10,80 ± 2,22				
	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	124	31,20 ± 2,83	124	15,59 ± 8,92	-15,72 ± 0,89	-5,85 ± 1,51 [-8,81; -2,88] p = 0,0001			
		Placebo	66	30,89 ± 3,34	66	21,26 ± 9,47	-9,88 ± 1,22				
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	99	31,11 ± 3,33	99	14,30 ± 10,57	-16,95 ± 1,00	-5,15 ± 1,74 [-8,57; -1,73] p = 0,0033			
		Placebo	88	30,83 ± 3,47	88	19,29 ± 11,16	-11,81 ± 1,43				
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	70	32,37 ± 4,00	70	15,64 ± 11,11	-16,34 ± 1,19	-5,40 ± 1,95 [-9,23; -1,57] p = 0,0059			
		Placebo	41	33,15 ± 3,53	41	21,49 ± 9,88	-10,94 ± 1,56				
	Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,2823	
	Patientindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA SD = Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery-Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015									

Die Interaktionstests der einzelnen Studien auf Basis der patientenindividuellen Daten zeigen für die Studien 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Region für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik (jeweils $p > 0,2$). In der Studie 305 zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Region für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik ($p < 0,2$).

In der Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt es keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Region für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik ($p = 0,2823$).

4.3.1.3.2.1.5 Stratifizierung nach Zentren

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Zentren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA)

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
12541A*							
<u>HAMD₂₄</u>							
CA999							
Vortioxetin 5 mg	4	na	4	na	-11,80 ± 4,14	-0,24 ± 5,86 [-11,76; 11,29] p = 0,9680	
Placebo	4	na	4	na	-11,56 ± 4,15		
DE006							
Vortioxetin 5 mg	2	na	2	na	-16,83 ± 5,88	-4,19 ± 7,56 [-19,06; 10,68] p = 0,5800	
Placebo	3	na	3	na	-12,64 ± 4,80		
DE999							
Vortioxetin 5 mg	4	na	4	na	-15,36 ± 4,15	-4,12 ± 5,86 [-15,65; 7,40] p = 0,4820	p=0,0034
Placebo	4	na	4	na	-11,24 ± 4,17		
FI001							
Vortioxetin 5 mg	10	na	10	na	-24,97 ± 2,66	-15,45 ± 3,71 [-22,75; -8,15] p < 0,0001	
Placebo	10	na	10	na	-9,52 ± 2,63		
FI002							
Vortioxetin 5 mg	6	na	6	na	-9,68 ± 3,38	4,47 ± 4,78 [-4,94; 13,87] p = 0,3507	
Placebo	6	na	6	na	-14,15 ± 3,38		
FI003							

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	5	na	5	na	-10,21 ± 3,71	-2,21 ± 5,24 [-12,52; 8,09] p = 0,6730	
Placebo	5	na	5	na	-7,99 ± 3,70		
<i>FI004</i>							
Vortioxetin 5 mg	3	na	3	na	-17,16 ± 4,78	-4,00 ± 6,76 [-17,30; 9,30] p = 0,5545	
Placebo	3	na	3	na	-13,16 ± 4,78		
<i>FI007</i>							
Vortioxetin 5 mg	2	na	2	na	-21,24 ± 5,86	2,16 ± 8,28 [-14,13; 18,45] p = 0,7947	
Placebo	2	na	2	na	-23,39 ± 5,86		
<i>FI008</i>							
Vortioxetin 5 mg	8	na	8	na	-16,78 ± 2,93	-11,67 ± 4,29 [-20,10; -3,24] p = 0,0068	
Placebo	7	na	7	na	-5,12 ± 3,13		
<i>FI010</i>							
Vortioxetin 5 mg	4	na	4	na	-8,27 ± 4,16	5,17 ± 5,86 [-6,35; 16,69] p = 0,3778	
Placebo	4	na	4	na	-13,44 ± 4,15		
<i>FI011</i>							
Vortioxetin 5 mg	5	na	5	na	-9,38 ± 3,71	-2,50 ± 5,56 [-13,44; 8,43] p = 0,6529	
Placebo	4	na	4	na	-6,88 ± 4,16		
<i>FI999</i>							

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	4	na	4	na	-19,63 ± 4,14	-3,64 ± 5,86 [-15,16; 7,88] p = 0,5345	
Placebo	4	na	4	na	-15,99 ± 4,14		
<i>FR999</i>							
Vortioxetin 5 mg	5	na	5	na	-18,19 ± 3,71	1,54 ± 5,58 [-9,42; 12,51] p = 0,7832	
Placebo	4	na	4	na	-19,73 ± 4,21		
<i>SE004</i>							
Vortioxetin 5 mg	6	na	6	na	-13,05 ± 3,40	-2,73 ± 4,47 [-11,53; 6,07] p = 0,5426	
Placebo	8	na	8	na	-10,32 ± 2,94		
<i>SE999</i>							
Vortioxetin 5 mg	8	na	8	na	-10,05 ± 2,93	10,39 ± 5,07 [0,42; 20,36] p = 0,0412	
Placebo	4	na	4	na	-20,44 ± 4,14		
<i>UA001</i>							
Vortioxetin 5 mg	4	na	4	na	-26,13 ± 4,16	-16,45 ± 5,88 [-28,01; -4,89] p = 0,0054	
Placebo	4	na	4	na	-9,67 ± 4,14		
<i>UA002</i>							
Vortioxetin 5 mg	4	na	4	na	-11,83 ± 4,15	-13,75 ± 5,86 [-25,27; -2,23] p = 0,0194	
Placebo	4	na	4	na	1,92 ± 4,15		
<i>UA004</i>							

Studie <u>Erhebungs-</u> <u>instrument</u> <i>Subgruppe</i> Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	2	na	2	na	-23,20 ± 5,86	-5,09 ± 8,28 [-21,39; 11,20] p = 0,5390	
Placebo	2	na	2	na	-18,11 ± 5,88		
<i>UA005</i>							
Vortioxetin 5 mg	3	na	3	na	-9,58 ± 4,78	-4,97 ± 7,57 [-19,87; 9,92] p = 0,5120	
Placebo	2	na	2	na	-4,61 ± 5,88		
<i>UA009</i>							
Vortioxetin 5 mg	2	na	2	na	-20,36 ± 5,86	-19,16 ± 8,28 [-35,45; -2,87] p = 0,0213	
Placebo	2	na	2	na	-1,20 ± 5,86		
<i>UA998</i>							
Vortioxetin 5 mg	3	na	3	na	-13,52 ± 4,79	-10,72 ± 7,56 [-25,59; 4,16] p = 0,1573	
Placebo	2	na	2	na	-2,80 ± 5,86		
<i>UA999</i>							
Vortioxetin 5 mg	4	na	4	na	-14,03 ± 4,14	-9,33 ± 6,34 [-21,81; 3,14] p = 0,1422	
Placebo	3	na	3	na	-4,70 ± 4,79		
<i>US009</i>							
Vortioxetin 5 mg	4	na	4	na	-11,35 ± 4,14	-5,94 ± 5,86 [-17,46; 5,58] p = 0,3113	
Placebo	4	na	4	na	-5,41 ± 4,14		
<i>US011</i>							

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	2	na	2	na	-7,61 ± 5,86	6,69 ± 8,29 [-9,61; 22,98] p = 0,4203	
Placebo	2	na	2	na	-14,30 ± 5,86		
<i>US019</i>							
Vortioxetin 5 mg	2	na	2	na	-14,55 ± 5,87	-5,97 ± 8,29 [-22,28; 10,34] p = 0,4720	
Placebo	2	na	2	na	-8,58 ± 5,86		
<i>US029</i>							
Vortioxetin 5 mg	3	na	3	na	-12,66 ± 4,79	-4,31 ± 7,59 [-19,24; 10,63] p = 0,5711	
Placebo	2	na	2	na	-8,36 ± 5,93		
<i>US036</i>							
Vortioxetin 5 mg	2	na	2	na	-6,98 ± 5,87	10,22 ± 8,28 [-6,07; 26,51] p = 0,2180	
Placebo	2	na	2	na	-17,20 ± 5,86		
<i>US068</i>							
Vortioxetin 5 mg	2	na	2	na	-18,96 ± 5,93	-4,09 ± 8,28 [-20,39; 12,20] p = 0,6214	
Placebo	2	na	2	na	-14,86 ± 5,89		
<i>US993</i>							
Vortioxetin 5 mg	2	na	2	na	-18,83 ± 5,88	-13,47 ± 7,18 [-27,59; 0,66] p = 0,0616	
Placebo	4	na	4	na	-5,36 ± 4,14		
<i>US994</i>							

Studie <u>Erhebungs-</u> <u>instrument</u> <i>Subgruppe</i> Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	3	na	3	na	-16,23 ± 4,79	-8,46 ± 9,56 [-27,27; 10,35] p = 0,3772	
Placebo	1	na	1	na	-7,77 ± 8,29		
<i>US995</i>							
Vortioxetin 5 mg	9	na	9	na	-14,00 ± 2,76	1,36 ± 4,18 [-6,86; 9,58] p = 0,7449	
Placebo	7	na	7	na	-15,36 ± 3,15		
<i>US996</i>							
Vortioxetin 5 mg	12	na	12	na	-12,48 ± 2,39	-2,08 ± 3,66 [-9,27; 5,11] p = 0,5698	
Placebo	9	na	9	na	-10,40 ± 2,77		
<i>US997</i>							
Vortioxetin 5 mg	2	na	2	na	-9,33 ± 5,88	-11,47 ± 8,29 [-27,78; 4,84] p = 0,1675	
Placebo	2	na	2	na	2,14 ± 5,93		
<i>US998</i>							
Vortioxetin 5 mg	5	na	5	na	-11,23 ± 3,71	-1,67 ± 5,01 [-11,53; 8,19] p = 0,7392	
Placebo	6	na	6	na	-9,56 ± 3,39		
<i>US999</i>							

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	9	na	9	na	-3,79 ± 2,78	8,69 ± 3,72 [1,37; 16,01] p = 0,0202	
Placebo	11	na	11	na	-12,48 ± 2,52		
Daten basieren auf FAS, LOCF SD = Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> * a priori geplante Subgruppenanalyse Quelle: Lundbeck 2011							

Nur in einer der 14 Vortioxetin-Studien wurde für das für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik verwendete Erhebungsinstrument HAMD₂₄ eine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Zentrum durchgeführt. Der Interaktionstest zeigt einen Beleg für die Effektmodifikation durch das Zentrum ($p < 0,05$).

Die Subgruppenanalyse zu etwaigen Zentrumseffekten der Einzelstudien deutet auf eine Interaktion zwischen Zentrum und dem therapeutischen Effekt (Schnitker/Schöneber/Schnitker 2015). Für die Analyse wurde die Veränderung der depressiven Symptomatik auf Basis des Gesamtscore der MADRS verwendet (MMRM-Analyse, LOCF-Daten). Die Interaktionen sind geprägt von gegensätzlichen Effektmaßen in den einzelnen Studien, d.h. signifikante und nicht-signifikante Präferenzen für Vortioxetin bzw. signifikante und nicht-signifikante Präferenzen für Placebo. Die Verteilung der Präferenzen zeigen keine Unterschiede zwischen den Studien. Die Analyse zur Subgruppe „Zentrum“ zeigt eine homogene Verteilung der Präferenzen für Vortioxetin oder Placebo, wobei Vortioxetin dem Placebo statistisch signifikant überlegen ist. Es wird lediglich eine geringe Veränderung der Effektmaße registriert, wenn die Interaktion mit dem Faktor „Zentrum“ berücksichtigt wird. Der Einfluss des Faktors „Zentrum“ ist Teil der interindividuellen Variabilität in den Zentren der eingeschlossenen Studien; und bestätigt die Vielschichtigkeit des Krankheitsbildes der Depression.

4.3.1.3.2.1.6 Stratifizierung nach sonstigen a priori geplanten Parametern

4.3.1.3.2.1.6.1 Stratifizierung nach Ethnie (a priori geplant)

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA)

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
303*							
<u>HAMD₂₄</u>							
<i>Kaukasier/in (oder Weisse/r, inkl. Hispanier/in)</i>							
Vortioxetin 5 mg	204	32,8 ± 5,58	204	18,3 ± 10,63	-14,17 ± 0,811	-0,87 ± 1,094 [-3,03; 1,28] p = 0,425	
Placebo	208	32,5 ± 5,69	208	19,0 ± 11,93	-13,29 ± 0,804		
<i>Schwarze/r</i>							
Vortioxetin 5 mg	78	32,7 ± 4,90	78	17,6 ± 11,21	-16,11 ± 1,546	-0,71 ± 1,721 [-4,12; 2,70] p = 0,681	
Placebo	72	30,9 ± 5,02	72	16,6 ± 10,47	-15,40 ± 1,756		
<i>Asiate/in</i>							
Vortioxetin 5 mg	8	28,9 ± 2,64	8	14,5 ± 7,96	-17,67 ± 1,810	-4,43 ± 4,193 [-22,47; 13,61] p = 0,401	p=0,5490
Placebo	4	31,5 ± 2,38	4	17,5 ± 11,39	-13,24 ± 3,183		
<i>Amerikanische/r Indianer/in oder Alaska nativ</i>							
Vortioxetin 5 mg	1	41,0 ± na	1	17,0 ± na	na	na	
Placebo	2	35,5 ± 0,71	2	28,5 ± 13,44	na		
<i>Hawaiianer/in nativ oder andere/r pazifischer Insulaner/in</i>							
Vortioxetin 5 mg	1	44,0 ± na	1	13,0 ± na	-31,00 ± 0,000	na	
Placebo	0	na	0	na	na		
304*							
<u>HAMD₂₄</u>							
<i>Kaukasier/in (oder Weisse/r, inkl. Hispanier/in)</i>							
							p=0,2228

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	108	30,2 ± 5,27	108	18,5 ± 9,66	-11,66 ± 0,877	-1,39 ± 1,196 [-3,74; 0,96] p = 0,247	
Placebo	117	29,2 ± 6,27	117	19,7 ± 9,75	-10,27 ± 0,855		
<i>Schwarze/r</i> Vortioxetin 5 mg	40	28,8 ± 6,54	40	18,7 ± 9,76	-9,77 ± 1,700	3,18 ± 2,450 [-1,68; 8,03] p = 0,198	
Placebo	28	30,3 ± 5,69	28	17,2 ± 11,28	-12,95 ± 1,952		
<i>Asiate/in</i> Vortioxetin 5 mg	3	27,3 ± 2,31	3	14,3 ± 10,60	na	na	
Placebo	3	33,7 ± 1,53	3	14,3 ± 3,79	na		
<i>Amerikanische/r Indianer/in oder Alaska nativ</i>							
Vortioxetin 5 mg	0	na	0	na	na	na	
Placebo	1	28,0 ± na	1	8,0 ± na	na	na	
<i>Hawaiianer/in nativ oder andere/r pazifischer Insulaner/in</i>							
Vortioxetin 5 mg	0	na	0	na	na	na	
Placebo	0	na	0	na	na	na	
305*							
<u>HAMD₂₄</u>							
<i>Kaukasier/in (oder Weisse/r, inkl. Hispanier/in)</i>							
Vortioxetin 5 mg	119	32,3 ± 5,06	119	17,9 ± 9,26	-14,59 ± 0,834	-4,76 ± 1,116 [-6,95; -2,57] p < 0,001	p=0,0168
Vortioxetin 10 mg	113	32,9 ± 4,29	113	16,9 ± 9,01	-15,98 ± 0,853		
Placebo	120	32,6 ± 4,52	120	22,8 ± 9,11	-9,83 ± 0,836		
<i>Schwarze/r</i>							

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	2	34,5 ± 3,54	2	6,0 ± 1,41	-29,98 ± 6,800	-5,52 ± 7,863 [-25,74; 14,69] p = 0,514	
Vortioxetin 10 mg	2	38,5 ± 2,12	2	25,5 ± 17,68	-9,93 ± 7,529	14,52 ± 8,845 [-8,22; 37,26] p = 0,162	
Placebo	5	35,4 ± 2,70	5	11,4 ± 5,41	-24,45 ± 4,187		
<i>Asiate/in</i>							
Vortioxetin 5 mg	17	30,5 ± 4,52	17	17,6 ± 8,09	-14,12 ± 2,348	2,43 ± 3,085 [-3,76; 8,62] p = 0,435	
Vortioxetin 10 mg	23	33,8 ± 6,71	23	21,7 ± 11,27	-13,63 ± 2,420	2,91 ± 2,868 [-2,85; 8,66] p = 0,315	
Placebo	13	32,6 ± 3,52	13	17,0 ± 8,50	-16,54 ± 2,849		
<i>Andere</i>							
Vortioxetin 5 mg	1	34,0 ± na	1	14,0 ± na	na	na	
Vortioxetin 10 mg	1	38,0 ± na	1	34,0 ± na	na	na	
Placebo	1	30,0 ± na	1	37,0 ± na	na	na	
315*							
<u>MADRS</u>							
<i>Kaukasier/in (oder Weisse/r, inkl. Hispanier/in)</i>							
Vortioxetin 15 mg	113	31,2 ± 3,68	113	18,5 ± 10,40	-12,49 ± 0,971	-0,53 ± 1,320 [-3,13; 2,06] p = 0,686	
Vortioxetin 20 mg	111	31,7 ± 4,30	111	18,1 ± 10,23	-13,58 ± 0,967	-1,62 ± 1,324 [-4,23; 0,98] p = 0,221	0,6486**
Placebo	118	31,6 ± 4,49	118	19,7 ± 10,91	-11,96 ± 0,924		
<i>Schwarze/r</i>							

Studie <u>Erhebungs-</u> <u>instrument</u> Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 15 mg	30	34,7 ± 4,52	30	19,7 ± 10,59	-15,00 ± 2,427	-4,00 ± 3,199 [-10,36; 2,35] p = 0,214	
Vortioxetin 20 mg	33	32,8 ± 4,27	33	16,3 ± 11,00	-16,76 ± 2,184	-5,77 ± 3,040 [-11,81; 0,27] p = 0,061	
Placebo	33	31,0 ± 3,13	33	18,8 ± 12,08	-10,99 ± 2,272		
<i>Asiate/in</i>							
Vortioxetin 15 mg	2	29,0 ± 1,41	2	28,5 ± 2,12	na	na	
Vortioxetin 20 mg	3	34,3 ± 7,51	3	23,3 ± 13,32	na	na	
Placebo	1	35,0 ± na	1	24,0 ± na	na		
<i>Amerikanische/r Indianer/in oder Alaska nativ</i>							
Vortioxetin 15 mg	0	na	0	na	na	na	
Vortioxetin 20 mg	0	na	0	na	na	na	
Placebo	1	34,0 ± na	1	30,0 ± na	-4,00 ± 0,000		
<i>Hawaiianer/in nativ oder andere/r pazifischer Insulaner/in</i>							
Vortioxetin 15 mg	0	na	0	na	na	na	
Vortioxetin 20 mg	0	na	0	na	na	na	
Placebo	0	na	0	na	na		
316*							
<u>MADRS</u>							
<i>Kaukasier/in (oder Weisse/r, inkl. Hispanier/in)</i>							
Vortioxetin 10 mg	106	32,0 ± 4,42	106	19,3 ± 10,16	-12,61 ± 1,012	-1,55 ± 1,318 [-4,14; 1,04] p = 0,241	
Vortioxetin 20 mg	97	32,1 ± 4,06	97	18,3 ± 10,34	-13,82 ± 1,050	-2,77 ± 1,357 [-5,44; -0,10] p = 0,042	0,8630**
Placebo	118	31,6 ± 3,62	118	20,8 ± 10,02	-11,06 ± 0,925		
<i>Schwarze/r</i>							

Studie <u>Erhebungs-</u> <u>instrument</u> Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 10 mg	42	33,3 ± 4,71	42	22,1 ± 11,58	-11,34 ± 1,527	-0,98 ± 2,181 [-5,31; 3,35] p = 0,656	
Vortioxetin 20 mg	47	33,1 ± 4,74	47	20,3 ± 9,67	-13,32 ± 1,507	-2,95 ± 2,053 [-7,03; 1,12] p = 0,154	
Placebo	37	33,5 ± 4,75	37	25,0 ± 9,56	-10,37 ± 1,719		
<i>Asiate/in</i>							
Vortioxetin 10 mg	2	35,0 ± na	2	26,0 ± 4,24	na	na	
Vortioxetin 20 mg	1	27,0 ± 1,41	1	25,0 ± na	na	na	
Placebo	0	na	0	na	na		
<i>Amerikanische/r Indianer/in oder Alaska nativ</i>							
Vortioxetin 10 mg	4	29,3 ± 2,99	4	16,0 ± 7,07	na	na	
Vortioxetin 20 mg	1	40,0 ± na	1	27,0 ± na	na	na	
Placebo	0	na	0	na	na		
<i>Hawaiianer/in nativ oder andere/r pazifischer Insulaner/in</i>							
Vortioxetin 10 mg	0	na	0	na	na	na	
Vortioxetin 20 mg	2	32,5 ± 2,12	2	17,5 ± 16,26	-15,00 ± 0,000	na	
Placebo	0	na	0	na	na		
317*							
<u>MADRS</u>							
<i>Kaukasier/in (oder Weisse/r, inkl. Hispanier/in)</i>							
Vortioxetin 10 mg	103	33,9 ± 4,16	103	20,1 ± 12,51	-13,84 ± 1,250	-1,63 ± 1,651 [-4,88; 1,62] p = 0,325	
Vortioxetin 15 mg	99	33,8 ± 4,26	99	21,0 ± 12,18	-12,53 ± 1,283	-0,32 ± 1,700 [-3,66; 3,03] p = 0,851	p=0,5201 **
Placebo	116	33,3 ± 4,01	116	21,1 ± 11,48	-12,21 ± 1,165		
<i>Schwarze/r</i>							

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 10 mg	37	34,6 ± 3,49	37	22,7 ± 13,09	-15,16 ± 2,389	-2,73 ± 3,153 [-9,01; 3,54] p = 0,389	
Vortioxetin 15 mg	38	33,9 ± 4,70	38	21,7 ± 11,54	-13,35 ± 2,196	-0,93 ± 3,174 [-7,25; 5,39] p = 0,771	
Placebo	32	34,0 ± 5,92	32	22,5 ± 13,31	-12,42 ± 2,495		
<i>Asiate/in</i>							
Vortioxetin 10 mg	1	36,0 ± na	1	21,0 ± na	na	na	
Vortioxetin 15 mg	4	38,0 ± 6,48	4	26,0 ± 13,49	na	na	
Placebo	1	38,0 ± na	1	7,0 ± na	na		
<i>Amerikanische/r Indianer/in oder Alaska nativ</i>							
Vortioxetin 10 mg	2	40,5 ± 0,71	2	35,5 ± 9,19	na	na	
Vortioxetin 15 mg	1	31,0 ± na	1	15,0 ± na	na	na	
Placebo	0	na	0	na	na		
<i>Hawaiianer/in nativ oder andere/r pazifischer Insulaner/in</i>							
Vortioxetin 10 mg	na	na	na	na	na	na	
Vortioxetin 15 mg	na	na	na	na	na	na	
Placebo	na	na	na	na	na		
11984A*							
<u>HAMD₂₄</u>							
<i>Kaukasier/in</i>							
Vortioxetin 5 mg	121	na	121	na	-15,1 ± 0,87	-1,44 ± 1,22 [-3,85; 0,96] p = 0,2391	
Vortioxetin 10 mg	116	na	116	na	-15,4 ± 0,88	-1,78 ± 1,24 [-4,21; 0,64] p = 0,1491	p=0,6888
Placebo	114	na	114	na	-13,7 ± 0,89		
<i>Asiate/in</i>							

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	32	na	32	na	-13,0 ± 2,21	-2,84 ± 2,81 [-8,40; 2,73] p = 0,3153	
Vortioxetin 10 mg	32	na	32	na	-11,9 ± 2,09	-1,75 ± 2,81 [-7,31; 3,80] p = 0,5339	
Placebo	31	na	31	na	-10,2 ± 2,19		
MADRS							
<i>Kaukasier/in</i>							
Vortioxetin 5 mg	121	na	121	na	-16,3 ± 0,88	-1,34 ± 1,24 [-3,78; 1,10] p = 0,2809	
Vortioxetin 10 mg	116	na	116	na	-16,6 ± 0,89	-1,59 ± 1,25 [-4,05; 0,87] p = 0,2047	
Placebo	114	na	114	na	-15,0 ± 0,90		
<i>Asiate/in</i>							
Vortioxetin 5 mg	32	na	32	na	-15,6 ± 2,15	-2,85 ± 2,71 [-8,22; 2,52] p = 0,2959	na
Vortioxetin 10 mg	32	na	32	na	-14,3 ± 2,02	-1,55 ± 2,72 [-6,92; 3,82] p = 0,5690	
Placebo	31	na	31	na	-12,7 ± 2,12		
Daten basieren auf FAS, LOCF, ANCOVA SD = Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> , MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i> ; OC: <i>Observed Cases</i> * a priori geplante Subgruppenanalyse, ** p-Wert des Interaktionstests auf Basis OC Quellen: Takeda 2009, Takeda 2010a, Takeda 2010b, Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c, Lundbeck 2010							

In 7 der 14 Vortioxetin-Studien wurden für die für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik verwendeten Erhebungsinstrumente MADRS und HAMD₂₄

Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Ethnie durchgeführt. In den verschiedenen Studien wurden unterschiedliche ethnische Gruppen für die Subgruppenauswertungen verwendet. Ergebnisse von Interaktionstests sind für diese Subgruppenauswertungen für die Studien 303, 304, 305, 315, 316, 317 und 11984A verfügbar. Die Interaktionstests der Studien 303, 304, 315, 316, 317 und 11984A zeigen keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Ethnie (jeweils $p > 0,2$), wohingegen die Interaktionstests für Studie 305 einen Beleg für eine Effektmodifikation durch die Ethnie (jeweils $p = 0,0168$) zeigen.

4.3.1.3.2.1.6.2 Stratifizierung nach Sexualfunktion an Baseline (a priori geplant)

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Sexualfunktion an Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA)

Studie <u>Erhebungs-</u> <u>instrument</u> Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert	
315*								
<u>MADRS</u>								
<i>Normal</i>								
Vortioxetin 15 mg	46	30,7 ± 2,97	46	16,4 ± 10,03	-14,93 ± 1,477	-1,58 ± 1,893 [-5,32; 2,16] p = 0,407	p=0,6698 **	
Vortioxetin 20 mg	45	30,1 ± 2,72	45	16,1 ± 9,16	-15,90 ± 1,501	-2,55 ± 1,929 [-6,36; 1,26] p = 0,189		
Placebo	58	30,8 ± 4,39	58	17,5 ± 10,23	-13,35 ± 1,304			
<i>Abnormal</i>								
Vortioxetin 15 mg	99	32,5 ± 4,42	99	20,0 ± 10,43	-12,13 ± 1,121	-1,09 ± 1,521 [-4,08; 1,91] p = 0,476		
Vortioxetin 20 mg	102	32,9 ± 4,69	102	18,6 ± 10,91	-13,80 ± 1,077	-2,76 ± 1,515 [-5,74; 0,22] p = 0,070		
Placebo	95	31,9 ± 4,08	95	20,9 ± 11,47	-11,04 ± 1,148			
316*								
<u>MADRS</u>								
<i>Normal</i>								
							p=0,6772	

Studie <u>Erhebungs-</u> <u>instrument</u> Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 10 mg	50	30,9 ± 4,39	50	20,1 ± 10,17	-11,17 ± 1,275	-1,08 ± 1,825 [-2,53; 4,70] p = 0,555	
Vortioxetin 20 mg	48	31,4 ± 4,64	48	16,5 ± 7,82	-15,87 ± 1,367	-3,62 ± 1,841 [-7,27; 0,02] p = 0,052	
Placebo	50	31,1 ± 4,04	50	19,9 ± 10,04	-12,25 ± 1,315		
<i>Abnormal</i> Vortioxetin 10 mg	104	32,9 ± 4,47	104	20,0 ± 10,71	-12,61 ± 1,023	-2,93 ± 1,388 [-5,66; -0,20] p = 0,036	
Vortioxetin 20 mg	100	33,0 ± 4,05	100	20,2 ± 10,89	-12,43 ± 1,040	-2,75 ± 1,401 [-5,51; 0,01] p = 0,051	
Placebo	105	32,5 ± 3,90	105	22,6 ± 9,98	-9,68 ± 1,014		
317* <u>MADRS</u> <i>Normal</i> Vortioxetin 10 mg	39	33,8 ± 3,76	39	20,3 ± 13,14	-13,25 ± 2,236	-0,68 ± 3,118 [-6,88; 5,53] p = 0,829	p=0,40
Vortioxetin 15 mg	38	32,6 ± 3,67	38	18,0 ± 11,52	-15,94 ± 2,184	-3,37 ± 3,146 [-9,63; 2,90] p = 0,288	
Placebo	34	31,8 ± 3,68	34	20,6 ± 12,43	-12,57 ± 2,325		
<i>Abnormal</i>							

Studie Erhebungs- instrument Subgruppe Behandlung -sarm	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin 10 mg	104	34,3 ± 4,13	104	21,3 ± 12,56	-13,23 ± 1,226	-0,61 ± 1,654 [-3,87; 2,64] p = 0,711	
Vortioxetin 15 mg	104	34,4 ± 4,63	104	22,5 ± 11,95	-11,70 ± 1,215	0,91 ± 1,642 [-2,32; 4,14] p = 0,580	
Placebo	115	34,0 ± 4,59	115	21,5 ± 11,76	-12,61 ± 1,148		

Daten basieren auf FAS, LOCF, ANCOVA
SD = Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben
MADRS: *Montgomery Åsperg Depression Rating Scale*, HAMD: *Hamilton Depression Scale*,
FAS: *Full Analysis Set*, ANCOVA: *Analysis of Covariance*, LOCF: *Last Observation Carried Forward*,
* a priori geplante Subgruppenanalyse, ** p-Wert Interaktionstest auf Basis OC
Quellen: Takeda 2012a, Takeda 2012b, Takeda 2012c

In 3 der 14 Vortioxetin-Studien wurden für die für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik verwendeten Erhebungsinstrumente MADRS und HAMD₂₄ Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Sexualfunktion zu Baseline durchgeführt.

Die Ergebnisse der Interaktionstests zeigen für diese Subgruppenauswertungen keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation (jeweils p>0,2).

4.3.1.3.2.2 Ansprechrare

4.3.1.3.2.2.1 Stratifizierung nach Geschlecht

Für den Endpunkt Ansprechrare wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Geschlecht in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung werden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrate stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungs- instrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Responder zu Studienende n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
305 <i>HAMD₂₄</i>	<i>Männer</i>	Vortioxetin	107	47 / 43,9	3,953 [1,805; 8,660] p = 0,0006	p = 0,0571
		Placebo	54	6 / 11,1		
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	171	86 / 50,3	1,710 [1,191; 2,455] p = 0,0036	
		Placebo	85	25 / 29,4		
11492A <i>MADRS</i>	<i>Männer</i>	Vortioxetin	72	42 / 58,3	1,500 [0,953; 2,361] p = 0,0798	p = 0,9868
		Placebo	36	14 / 38,9		
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	136	98 / 72,1	1,507 [1,153; 1,969] p = 0,0027	
		Placebo	69	33 / 47,8		
13267A <i>MADRS</i>	<i>Männer</i>	Vortioxetin	112	72 / 64,3	1,929 [1,263; 2,945] p = 0,0024	p = 0,6945
		Placebo	48	16 / 33,3		
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	188	107 / 56,9	1,739 [1,294; 2,337] p = 0,0002	
		Placebo	110	36 / 32,7		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Ansprechrate stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,3577
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den Studien 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Ansprechrate (jeweils $p > 0,2$).

Die Studie 305 zeigt in dem Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung ($p < 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Ansprechrates ($p = 0,3577$).

4.3.1.3.2.2 Stratifizierung nach Alter

Für den Endpunkt Ansprechrates wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Alter in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung werden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrates stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Responder zu Studienende n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert																																					
305 <i>HAMD₂₄</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	174	85 / 48,9	1,771 [1,220; 2,571] p = 0,0027	p = 0,1101																																					
		Placebo	87	24 / 27,6				>50 Jahre	Vortioxetin	104	48 / 46,2	3,429 [1,669; 7,042] p = 0,0008			Placebo	52	7 / 13,5	11492A <i>MADRS</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	144	91 / 63,2	1,431 [1,081; 1,894] p = 0,0122	p = 0,5826		Placebo	77	34 / 44,2		>50 Jahre	Vortioxetin	64	49 / 76,6	1,649 [1,083; 2,511] p = 0,0197			Placebo	28	13 / 46,4	13267A	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	175
	>50 Jahre	Vortioxetin	104	48 / 46,2	3,429 [1,669; 7,042] p = 0,0008																																						
		Placebo	52	7 / 13,5			11492A <i>MADRS</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	144	91 / 63,2	1,431 [1,081; 1,894] p = 0,0122	p = 0,5826		Placebo	77	34 / 44,2		>50 Jahre	Vortioxetin	64	49 / 76,6	1,649 [1,083; 2,511] p = 0,0197			Placebo	28	13 / 46,4	13267A	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	175	104 / 59,4	1,847	p = 0,8729								
11492A <i>MADRS</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	144	91 / 63,2	1,431 [1,081; 1,894] p = 0,0122	p = 0,5826																																					
		Placebo	77	34 / 44,2				>50 Jahre	Vortioxetin	64	49 / 76,6	1,649 [1,083; 2,511] p = 0,0197			Placebo	28	13 / 46,4	13267A	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	175	104 / 59,4	1,847	p = 0,8729																			
	>50 Jahre	Vortioxetin	64	49 / 76,6	1,649 [1,083; 2,511] p = 0,0197																																						
		Placebo	28	13 / 46,4			13267A	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	175	104 / 59,4	1,847	p = 0,8729																														
13267A	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	175	104 / 59,4	1,847	p = 0,8729																																					

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Responder zu Studienende n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
MADRS		Placebo	87	28 / 32,2	[1,329; 2,565] p = 0,0003	
	>50 Jahre	Vortioxetin	125	75 / 60,0	1,775 [1,244; 2,533]	
		Placebo	71	24 / 33,8	p = 0,0016	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Ansprechrates stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,3852
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den Studien 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Ansprechrates (jeweils $p > 0,2$). Die Studie 305 zeigt in dem Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter ($p < 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Ansprechrates ($p = 0,3852$).

4.3.1.3.2.3 Stratifizierung nach Schweregrad der Erkrankung

Für den Endpunkt Ansprechrates wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung werden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrate stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungs- instrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Responder zu Studienende n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
305 <i>HAMD₂₄</i>	Baseline MADRS- Wert 20-34	Vortioxetin	233	113 / 48,5	2,024 [1,435; 2,854]	p = 0,3366
		Placebo	121	29 / 24,0	p = 0,000	
11492A <i>MADRS</i>	Baseline MADRS- Wert 20-34	Vortioxetin	45	20 / 44,4	4,000 [1,040; 15,381]	p = 0,0740
		Placebo	18	2 / 11,1	p = 0,044	
11492A <i>MADRS</i>	Baseline MADRS- Wert 20-34	Vortioxetin	121	80 / 66,1	1,285 [0,987; 1,672]	p = 0,0740
		Placebo	68	35 / 51,5	p = 0,063	
13267A <i>MADRS</i>	Baseline MADRS- Wert 20-34	Vortioxetin	87	60 / 69,0	2,126 [1,308; 3,457]	p = 0,5508
		Placebo	37	12 / 32,4	p = 0,002	
13267A <i>MADRS</i>	Baseline MADRS- Wert 20-34	Vortioxetin	246	149 / 60,6	1,875 [1,433; 2,452]	p = 0,5508
		Placebo	130	42 / 32,3	p = 0,000	
13267A <i>MADRS</i>	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Vortioxetin	54	30 / 55,6	1,556 [0,896; 2,700]	p = 0,116
		Placebo	28	10 / 35,7	p = 0,116	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Ansprechrate stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,5035
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den Studien 305 und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Ansprechrate

(jeweils $p > 0,2$). Die Studie 11492A zeigt in dem Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung ($p < 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Ansprechrates ($p = 0,5035$).

4.3.1.3.2.4 Stratifizierung nach Regionen bzw. Ländern

Für den Endpunkt Ansprechrates wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Region bzw. Länder in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung werden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrates stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Responder zu Studienende n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
305 <i>HAMD₂₄</i>	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	101	59 / 58,4	5,160 [2,386; 11,159] p = 0,000	na
		Placebo	53	6 / 11,3		
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	0			
		Placebo	0			
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	129	52 / 40,3	1,827 [1,115; 2,994] p = 0,0167	
		Placebo	68	15 / 22,1		
11492A <i>MADRS</i>	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	54	45 / 83,3	1,607 [1,096; 2,356] p = 0,0151	p = 0,9534
		Placebo	27	14 / 51,9		
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	71	53 / 74,6	1,537	

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Responder zu Studienende n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
		Placebo	35	17 / 48,6	[1,065; 2,218] p = 0,0217	
	Westeuropa	Vortioxetin	42	19 / 45,2	1,422 [0,709; 2,853]	
13267A MADRS	Osteuropa	Vortioxetin	124	72 / 58,1	1,916 [1,291; 2,845]	p = 0,6018
		Placebo	66	20 / 30,3	p = 0,0013	
	Skandinavien	Vortioxetin	99	62 / 62,6	1,582 [1,081; 2,316]	
		Placebo	48	19 / 39,6	p = 0,0183	
	Westeuropa	Vortioxetin	70	41 / 58,6	2,183 [1,269; 3,756]	
		Placebo	41	11 / 26,8	p = 0,0048	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Ansprechrates stratifiziert nach Region bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,4162
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Ansprechrates ($p=0,4162$).

4.3.1.3.2.2.5 Stratifizierung nach sonstigen a priori geplanten Parametern

Für den Endpunkt Ansprechrates wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine weiteren a priori geplanten Subgruppenauswertungen in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

4.3.1.3.2.3 Remissionsrate

4.3.1.3.2.3.1 Stratifizierung nach Geschlecht

Für den Endpunkt Remissionsrate wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Geschlecht in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung werden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsrate stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungs- instrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Remitter zu Studienende n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
305 <i>HAMD₁₇</i>	Männer	Vortioxetin	107	25 / 23,4	3,154 [1,156; 8,604] p = 0,0249	p = 0,3157
		Placebo	54	4 / 7,4		
	Frauen	Vortioxetin	171	42 / 24,6	1,740 [0,968; 3,127] p = 0,0642	
		Placebo	85	12 / 14,1		
11492A <i>MADRS</i>	Männer	Vortioxetin	72	26 / 36,1	1,444 [0,759; 2,750] p = 0,2630	p = 0,3829
		Placebo	36	9 / 25,0		
	Frauen	Vortioxetin	136	76 / 55,9	2,029 [1,346; 3,061] p = 0,0007	
		Placebo	69	19 / 27,5		
13267A <i>MADRS</i>	Männer	Vortioxetin	112	36 / 32,1	1,286 [0,735; 2,249] p = 0,3782	p = 0,0968
		Placebo	48	12 / 25,0		
	Frauen	Vortioxetin	188	73 / 38,8	2,373 [1,499; 3,755] p = 0,0002	
		Placebo	110	18 / 16,4		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Remissionsrate stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,2820
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den Studien 305 und 11492A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Remissionsrate (jeweils $p > 0,2$).

Die Studie 13267A zeigt in dem Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p < 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Remissionsrate ($p = 0,2820$).

4.3.1.3.2.3.2 Stratifizierung nach Alter

Für den Endpunkt Remissionsrate wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Alter in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung werden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsrate stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Remitter zu Studienende n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
305 <i>HAMD₁₇</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	174	47 / 27,0	1,958 [1,097; 3,495] p = 0,0230	p = 0,6834
		Placebo	87	12 / 13,8		
>50 Jahre	Vortioxetin	104	20 / 19,2	2,500 [0,901; 6,937] p = 0,0785		
	Placebo	52	4 / 7,7			
11492A <i>MADRS</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	144	67 / 46,5	1,791 [1,182; 2,715] p = 0,0060	p = 0,8629
		Placebo	77	20 / 26,0		
>50 Jahre	Vortioxetin	64	35 / 54,7	1,914 [1,023; 3,582] p = 0,0423		
	Placebo	28	8 / 28,6			
13267A	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	175	62 / 35,4	1,712	p = 0,4795

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Remitter zu Studienende n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
MADRS		Placebo	87	18 / 20,7	[1,084; 2,706] p = 0,0212	
	>50 Jahre	Vortioxetin	125	47 / 37,6	2,225 [1,267; 3,907]	
		Placebo	71	12 / 16,9	p = 0,0054	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Remissionsrate stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,4756
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Remissionsrate (jeweils $p > 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Remissionsrate ($p = 0,4756$).

4.3.1.3.2.3.3 Stratifizierung nach Schweregrad der Erkrankung

Für den Endpunkt Remissionsrate wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung werden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsrate stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungs- instrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Remitter zu Studienende n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
305 <i>HAMD₁₇</i>	<i>Baseline MADRS- Wert 20-34</i>	Vortioxetin	233	61 / 26,2	2,112 [1,255; 3,554] p = 0,049	p = 0,9055
		Placebo	121	15 / 12,4		
	<i>Baseline MADRS- Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	45	6 / 13,3	2,400 [0,310; 18,554] p = 0,4015	
		Placebo	18	1 / 5,6		
11492A <i>MADRS</i>	<i>Baseline MADRS- Wert 20-34</i>	Vortioxetin	121	61 / 50,4	1,371 [0,958; 1,962] p = 0,0842	p = 0,0150
		Placebo	68	25 / 36,8		
	<i>Baseline MADRS- Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	87	41 / 47,1	5,812 [1,921; 17,590] p = 0,0018	
		Placebo	37	3 / 8,1		
13267A <i>MADRS</i>	<i>Baseline MADRS- Wert 20-34</i>	Vortioxetin	246	95 / 38,6	1,931 [1,323; 2,818] p = 0,0006	p = 0,9105
		Placebo	130	26 / 20,0		
	<i>Baseline MADRS- Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	54	14 / 25,9	1,815 [0,659; 4,998] p = 0,2489	
		Placebo	28	4 / 14,3		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Remissionsrate stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,1816
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den Studien 305 und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Remissionsrate

(jeweils $p > 0,2$). Bei der Studie 11492A zeigt der Interaktionstest einen Beleg für eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung ($p < 0,05$).

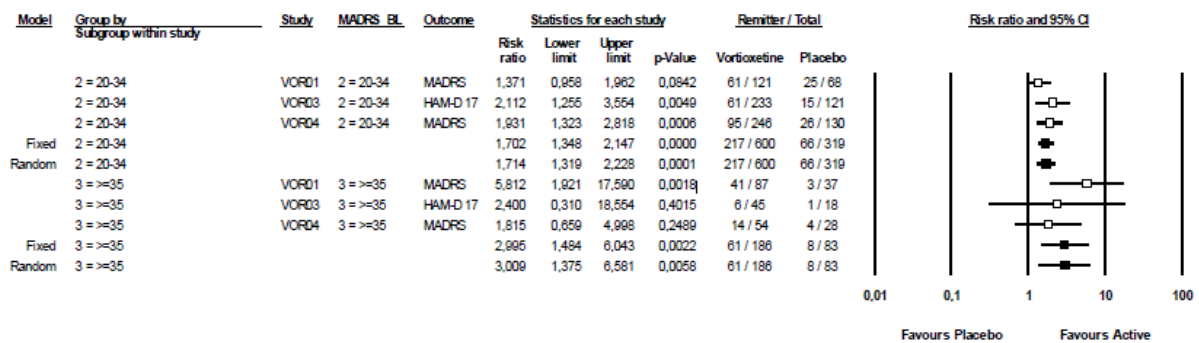


Abbildung 4-59: Meta-Analyse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]; Baseline MADRS-Wert 20-34: mittelgradige MDE, Baseline MADRS-Wert ≥ 35 : schwere MDE

Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Remissionsrate (mittelgradige MDE vs schwere MDE – Relatives Risiko [95%-KI]: 0,570 [0,250; 1,301]; $p = 0,1816$).

Der Effektschätzer Relatives Risiko zeigt für den Endpunkt Remissionsrate bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage (mittelgradige MDE: $I^2=19,5\%$, $p=0,2887$; schwere MDE: $I^2=15,3\%$, $p=0,3071$) in beiden Subgruppen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p < 0,0001$) bzw. ($p = 0,0058$).

4.3.1.3.2.3.4 Stratifizierung nach Regionen bzw. Ländern

Für den Endpunkt Remissionsrate wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Region bzw. Länder in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung werden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsrate stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungs- instrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Remitter zu Studienende n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
305 <i>HAMD₁₇</i>	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	101	30 / 29,7	5,248 [1,679; 16,396] p = 0,0043	na
		Placebo	53	3 / 5,7		
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	0			
		Placebo	0			
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	129	27 / 20,9	2,033 [0,934; 4,425] p = 0,0737	
		Placebo	68	7 / 10,3		
11492A <i>MADRS</i>	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	54	35 / 64,8	1,944 [1,101; 3,433] p = 0,0219	p = 0,3968
		Placebo	27	9 / 33,3		
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	71	38 / 53,5	1,703 [0,997; 2,908] p = 0,0512	
		Placebo	35	11 / 31,4		
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	42	18 / 42,9	4,714 [1,202; 18,493] p = 0,0262	
		Placebo	22	2 / 9,1		
13267A <i>MADRS</i>	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	124	37 / 29,8	1,969 [1,047; 3,703] p = 0,0354	p = 0,8214
		Placebo	66	10 / 15,2		
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	99	41 / 41,4	1,807 [1,023; 3,193] p = 0,0416	
		Placebo	48	11 / 22,9		
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	70	29 / 41,4	2,427 [1,170; 5,034] p = 0,0173	
		Placebo	41	7 / 17,1		

Studie <i>Erhebungs- instrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Remitter zu Studienende n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Remissionsrate stratifiziert nach Region bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,5153
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Remissionsrate ($p = 0,5153$).

4.3.1.3.2.3.5 Stratifizierung nach sonstigen a priori geplanten Parametern

Für den Endpunkt Remissionsrate wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine weiteren a priori geplanten Subgruppenauswertungen in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

4.3.1.3.2.4 Veränderung des Allgemeinzustandes

4.3.1.3.2.4.1 Stratifizierung nach Geschlecht

Für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Geschlecht in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung wurden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Endpunkt *Veränderung des Allgemeinzustandes* stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Studienende n	Studienende Adjustierter CGI-I Wert LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
305 <i>CGI-I</i>	Männer	Vortioxetin	107	2,43 ± 0,11	-0,69 ± 0,19 [-1,06;-0,33] p=0,0002	p = 0,2489
		Placebo	54	3,12 ± 0,16		
	Frauen	Vortioxetin	171	2,40 ± 0,09	-0,42 ± 0,15 [-0,71;-0,13] p=0,0049	
		Placebo	85	2,82 ± 0,12		
11492A <i>CGI-I</i>	Männer	Vortioxetin	72	2,08 ± 0,14	-0,59 ± 0,24 [-1,07;-0,12] p=0,0141	p = 0,9268
		Placebo	36	2,68 ± 0,20		
	Frauen	Vortioxetin	136	2,04 ± 0,11	-0,57 ± 0,17 [-0,91;-0,23] p=0,0012	
		Placebo	69	2,61 ± 0,15		
13267A <i>CGI-I</i>	Männer	Vortioxetin	112	2,35 ± 0,12	-0,62 ± 0,21 [-1,03;-0,20] p=0,0038	p = 0,8191
		Placebo	48	2,97 ± 0,18		
	Frauen	Vortioxetin	188	2,28 ± 0,09	-0,68 ± 0,14 [-0,96;-0,39] p<0,0001	
		Placebo	110	2,96 ± 0,12		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Veränderung des Allgemeinzustandes stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,5885
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben CGI-I: <i>Clinical Global Impression - Improvement</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Veränderung des

Allgemeinzustandes (jeweils $p > 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes ($p = 0,5885$).

4.3.1.3.2.4.2 Stratifizierung nach Alter

Für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Alter in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung wurden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Endpunkt *Veränderung des Allgemeinzustandes* stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Studienende n	Studienende Adjustierter CGI-I Wert LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
305 <i>CGI-I</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	174	2,41 ± 0,09	-0,56 ± 0,15 [-0,84;-0,27] p=0,0002	p = 0,7420
		Placebo	87	2,96 ± 0,12		
	>50 Jahre	Vortioxetin	104	2,40 ± 0,11	-0,48 ± 0,19 [-0,85;-0,10] p=0,0125	
		Placebo	52	2,88 ± 0,16		
11492A <i>CGI-I</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	144	2,05 ± 0,10	-0,52 ± 0,16 [-0,84;-0,20] p=0,0014	p = 0,5161
		Placebo	77	2,57 ± 0,13		
	>50 Jahre	Vortioxetin	64	2,09 ± 0,15	-0,73 ± 0,27 [-1,26;-0,21] p=0,0066	
		Placebo	28	2,82 ± 0,23		
13267A <i>CGI-I</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	175	2,33 ± 0,10	-0,55 ± 0,16 [-0,86;-0,23] p=0,0006	p = 0,3334
		Placebo	87	2,88 ± 0,13		
	>50 Jahre	Vortioxetin	125	2,29 ± 0,12	-0,78 ± 0,18 [-1,14;-0,43] p<0,0001	
		Placebo	71	3,07 ± 0,15		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Veränderung des Allgemeinzustandes stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,5240
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben CGI-I: <i>Clinical Global Impression - Improvement</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes

(jeweils $p > 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes ($p = 0,5240$).

4.3.1.3.2.4.3 Stratifizierung nach Schweregrad der Erkrankung

Für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung wurden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Endpunkt *Veränderung des Allgemeinzustandes* stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Studienende n	Studienende Adjustierter CGI-I Wert LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
305 <i>CGI-I</i>	<i>Baseline MADRS-Wert 20-34</i>	Vortioxetin	233	2,39 ± 0,08	-0,52 ± 0,12 [-0,77;-0,28] p<0,0001	p = 0,9322
		Placebo	121	2,91 ± 0,10		
	<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	45	2,51 ± 0,18	-0,55 ± 0,31 [-1,16;0,05] p=0,00738	
		Placebo	18	3,07 ± 0,27		
11492A <i>CGI-I</i>	<i>Baseline MADRS-Wert 20-34</i>	Vortioxetin	121	2,07 ± 0,11	-0,38 ± 0,17 [-0,72;-0,04] p=0,0285	p = 0,0631
		Placebo	68	2,45 ± 0,15		
	<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	87	2,04 ± 0,14	-0,93 ± 0,23 [-1,37;-0,48] p<0,0001	
		Placebo	37	2,97 ± 0,20		
13267A <i>CGI-I</i>	<i>Baseline MADRS-Wert 20-34</i>	Vortioxetin	246	2,26 ± 0,08	-0,72 ± 0,13 [-0,97;-0,46] p<0,0001	p = 0,2733
		Placebo	130	2,98 ± 0,11		
	<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	54	2,52 ± 0,18	-0,37 ± 0,28 [-0,93;0,19] p=0,1915	
		Placebo	28	2,89 ± 0,24		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Veränderung des Allgemeinzustandes stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,6874
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben CGI-I: <i>Clinical Global Impression - Improvement</i> , MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den Studien 305 und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes (jeweils $p > 0,2$). Bei der Studie 11492A zeigt der Interaktionstest einen Hinweis für eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung ($p = 0,0631$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes ($p = 0,6874$).

4.3.1.3.2.4.4 Stratifizierung nach Regionen bzw. Ländern

Für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Regionen bzw. Länder in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung wurden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Endpunkt *Veränderung des Allgemeinzustandes* stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Studienende n	Studienende Adjustierter CGI-I Wert LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
305 <i>CGI-I</i>	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	101	2,20 ± 0,10	-1,10 ± 0,17 [-1,44;-0,76] p<0,0001	p = 0,0015
		Placebo	53	3,30 ± 0,14		
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	0			
		Placebo	0			
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	129	2,53 ± 0,09	-0,36 ± 0,15 [-0,66;-0,06] p = 0,0185	
		Placebo	68	2,90 ± 0,12		
11492A <i>CGI-I</i>	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	54	1,63 ± 0,16	-0,78 ± 0,27 [-1,31;-0,24] p = 0,0047	p = 0,9294
		Placebo	27	2,41 ± 0,22		
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	71	1,76 ± 0,14	-0,64 ± 0,24 [-1,11;-0,17] p = 0,0079	
		Placebo	35	2,40 ± 0,20		
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	42	2,31 ± 0,18	-0,69 ± 0,30 [-1,29;-0,09] p = 0,0241	
		Placebo	22	3,00 ± 0,25		
13267A <i>CGI-I</i>	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	124	2,29 ± 0,11	-0,77 ± 0,18 [-1,12;-0,42] p<0,0001	p = 0,8651
		Placebo	66	3,06 ± 0,14		
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	99	2,12 ± 0,12	-0,63 ± 0,21 [-1,03;-0,22] p = 0,0024	
		Placebo	48	2,75 ± 0,17		
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	70	2,33 ± 0,14	-0,67 ± 0,23 [-1,12;-0,22] p = 0,0037	
		Placebo	41	3,00 ± 0,18		

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Studienende n	Studienende Adjustierter CGI-I Wert LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Veränderung des Allgemeinzustandes stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,1580
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben CGI-I: <i>Clinical Global Impression - Improvement</i> , MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den beiden Studien 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes (jeweils $p > 0,2$), wohingegen der Interaktionstest in der Studie 305 einen Beleg für eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes zeigt ($p = 0,0015$).

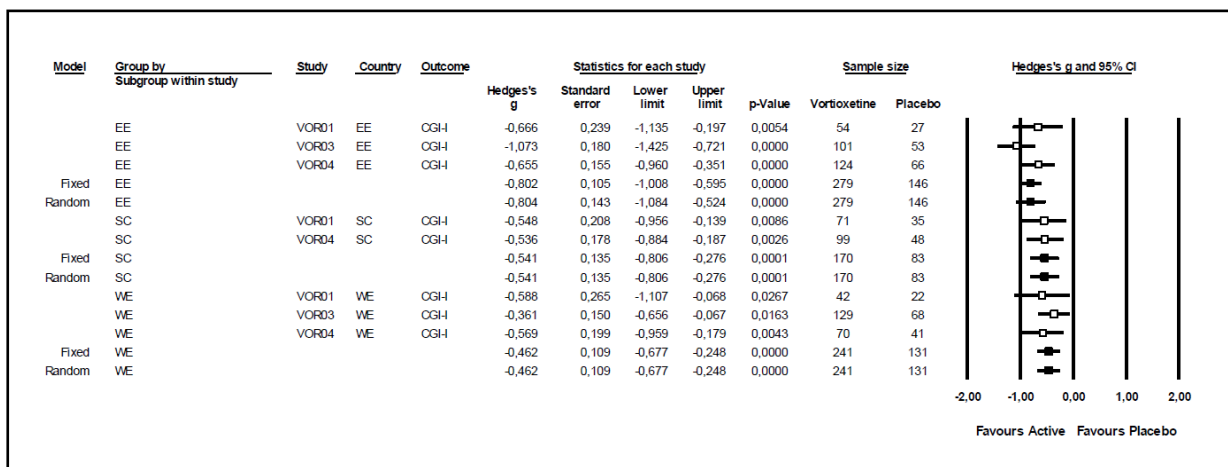


Abbildung 1: Meta-Analyse stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus den eingeschlossenen RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; EE = Osteuropa, SC = Skandinavien, WE = Westeuropa]

Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes ($p = 0,1580$).

Der Effektschätzer Hedges' g zeigt für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes

bei homogener Datenlage, bzw. bei mittelmäßiger Heterogenität der Datenlage in der Subgruppe Osteuropa ($I^2=42,7\%$, $p = 0,1744$) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo in allen 3 Subgruppen (Osteuropa, Skandinavien, Westeuropa, jeweils $p < 0,0001$).

4.3.1.3.2.4.5 Stratifizierung nach sonstigen a priori geplanten Parametern

Für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine weiteren a priori geplanten Subgruppenauswertungen in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

4.3.1.3.2.5 Veränderung der kognitiven Fähigkeiten

4.3.1.3.2.5.1 Stratifizierung nach Geschlecht

Für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Geschlecht in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung wurden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Endpunkt *Veränderung der kognitiven Fähigkeiten* stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
305 <i>HAMD Einzel-symptom 8</i>	<i>Männer</i>	Vortioxetin	107	1,63 ± 0,77	107	0,81 ± 0,81	-0,80 ± 0,07	-0,44 ± 0,11 [-0,66;-0,23] p<0,0001	p = 0,2095
		Placebo	54	1,52 ± 0,86	54	1,22 ± 0,86	-0,35 ± 0,09		
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	171	1,54 ± 0,76	171	0,74 ± 0,75	-0,83 ± 0,05	-0,27 ± 0,09 [-0,44;-0,09] p = 0,0024	
		Placebo	85	1,35 ± 0,70	85	0,87 ± 0,75	-0,57 ± 0,07		
11492A <i>MADRS Einzel-symptom 6</i>	<i>Männer</i>	Vortioxetin	72	3,79 ± 0,56	72	2,07 ± 1,27	-1,72 ± 0,16	-0,33 ± 0,27 [-0,85;0,19] p = 0,2152	p = 0,9734
		Placebo	36	3,81 ± 0,52	36	2,19 ± 1,21	-1,39 ± 0,22		
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	136	3,68 ± 0,76	136	1,74 ± 1,24	-1,94 ± 0,12	-0,34 ± 0,19 [-0,72;0,03] p = 0,0737	
		Placebo	69	3,74 ± 0,72	69	2,19 ± 1,39	-1,60 ± 0,16		
13267A <i>MADRS Einzel-</i>	<i>Männer</i>	Vortioxetin	112	3,46 ± 0,77	112	1,96 ± 1,30	-1,49 ± 0,13	-0,32 ± 0,23 [-0,77;0,13] p = 0,1589	p = 0,6546
		Placebo	48	3,65 ± 0,76	48	2,40 ± 1,45	-1,17 ± 0,19		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie <i>Erhebungs- instrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
<i>symptom 6</i>	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	188	3,63 ± 0,67	188	2,09 ± 1,32	-1,49 ± 0,10	-0,45 ± 0,16 [-0,75;-0,14] p = 0,0041	
		Placebo	110	3,64 ± 0,71	110	2,57 ± 1,31	-1,04 ± 0,13		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Veränderung der kognitiven Fähigkeiten stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,7131
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015									

Die Interaktionstests zeigen in den Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten (jeweils $p > 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten ($p = 0,7131$).

4.3.1.3.2.5.2 Stratifizierung nach Alter

Für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Alter in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung wurden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Endpunkt *Veränderung der kognitiven Fähigkeiten* stratifiziert nach Alter aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
305 <i>HAMD Einzel-symptom 8</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	174	1,59 ± 0,77	174	0,79 ± 0,80	-0,80 ± 0,05	-0,34 ± 0,09 [-0,51;-0,18] p<0,0001	p = 0,8721
		Placebo	87	1,44 ± 0,77	87	1,02 ± 0,83	-0,45 ± 0,07		
	> 50 Jahre	Vortioxetin	104	1,54 ± 0,76	104	0,73 ± 0,73	-0,88 ± 0,07	-0,32 ± 0,11 [-0,54;-0,10] p = 0,0044	
		Placebo	52	1,38 ± 0,77	52	0,98 ± 0,78	-0,55 ± 0,10		
11492A <i>MADRS Einzel-symptom 6</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	144	3,69 ± 0,70	144	1,86 ± 1,25	-1,86 ± 0,11	-0,30 ± 0,18 [-0,65;0,06] p = 0,0981	p = 0,6685
		Placebo	77	3,78 ± 0,68	77	2,18 ± 1,39	-1,56 ± 0,15		
	> 50 Jahre	Vortioxetin	64	3,78 ± 0,68	64	1,84 ± 1,26	-1,83 ± 0,17	-0,45 ± 0,30 [-1,03;0,13] p = 0,1285	
		Placebo	28	3,71 ± 0,60	28	2,21 ± 1,13	-1,38 ± 0,26		
13267A <i>MADRS Einzel-</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	175	3,54 ± 0,74	175	1,99 ± 1,27	-1,56 ± 0,11	-0,31 ± 0,17 [-0,64;0,02] p = 0,0679	p = 0,4497
		Placebo	87	3,61 ± 0,78	87	2,40 ± 1,47	-1,25 ± 0,14		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
<i>symptom 6</i>	> 50 Jahre	Vortioxetin	125	3,62 ± 0,67	125	2,10 ± 1,37	-1,36 ± 0,13	-0,51 ± 0,19 [-0,88;-0,13] p = 0,0080	
		Placebo	71	3,68 ± 0,65	71	2,66 ± 1,19	-0,85 ± 0,16		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Veränderung der kognitiven Fähigkeiten stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,6141
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015									

Die Interaktionstests zeigen in den Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten (jeweils $p > 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten ($p = 0,6141$).

4.3.1.3.2.5.3 Stratifizierung nach Schweregrad der Erkrankung

Für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung wurden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Endpunkt *Veränderung der kognitiven Fähigkeiten* stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
305 <i>HAMD Einzel-symptom 8</i>	<i>Baseline MADRS-Wert 20-34</i>	Vortioxetin	233	1,50 ± 0,75	233	0,73 ± 0,74	-0,84 ± 0,05	-0,31 ± 0,07 [-0,46;-0,17]	p = 0,3853
		Placebo	121	1,42 ± 0,77	121	0,99 ± 0,83	-0,52 ± 0,06	p < 0,0001	
	<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	45	1,93 ± 0,75	45	0,96 ± 0,90	-0,75 ± 0,11	-0,48 ± 0,18 [-0,84;-0,13]	
		Placebo	18	1,39 ± 0,78	18	1,11 ± 0,68	-0,27 ± 0,16	p = 0,0083	
11492A <i>MADRS Einzel-symptom 6</i>	<i>Baseline MADRS-Wert 20-34</i>	Vortioxetin	121	3,62 ± 0,73	121	1,89 ± 1,24	-1,85 ± 0,12	-0,07 ± 0,19 [-0,44;0,31]	p = 0,0168
		Placebo	68	3,65 ± 0,71	68	1,96 ± 1,34	-1,78 ± 0,16	p = 0,7316	
	<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	87	3,85 ± 0,62	87	1,80 ± 1,27	-1,86 ± 0,15	-0,84 ± 0,25 [-1,33;-0,35]	
		Placebo	37	3,97 ± 0,50	37	2,62 ± 1,19	-1,03 ± 0,22	p = 0,0009	
13267A <i>MADRS Einzel-</i>	<i>Baseline MADRS-Wert 20-34</i>	Vortioxetin	246	3,48 ± 0,73	246	1,93 ± 1,28	-1,57 ± 0,09	-0,46 ± 0,14 [-0,73;-0,19]	p = 0,4589
		Placebo	130	3,53 ± 0,71	130	2,45 ± 1,34	-1,11 ± 0,12	p = 0,0009	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
<i>symptom 6</i>	<i>Baseline MADRS- Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	54	4,00 ± 0,39	54	2,52 ± 1,36	-1,16 ± 0,19	-0,21 ± 0,30 [-0,81;0,39]	
		Placebo	28	4,14 ± 0,59	28	2,86 ± 1,38	-0,95 ± 0,26	p = 0,4876	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Veränderung der kognitiven Fähigkeiten stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,3922
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015									

Die Interaktionstests zeigen in den Studien 305 und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten (jeweils $p > 0,2$). Bei der Studie 11492A zeigt der Interaktionstest einen Beleg für eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung ($p = 0,0168$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten ($p = 0,3922$).

4.3.1.3.2.5.4 Stratifizierung nach Regionen bzw. Ländern

Für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Regionen bzw. Länder in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung wurden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Endpunkt *Veränderung der kognitiven Fähigkeiten* stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
305 <i>HAMD Einzel-symptom 8</i>	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	101	1,50 ± 0,66	101	0,66 ± 0,65	-0,85 ± 0,07	-0,38 ± 0,11 [-0,60;-0,15] p = 0,0010	p = 0,8605
		Placebo	53	1,36 ± 0,74	53	0,96 ± 0,85	-0,47 ± 0,09		
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	0						
		Placebo	0						
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	129	1,63 ± 0,84	129	0,81 ± 0,83	-0,77 ± 0,06	-0,35 ± 0,10 [-0,55;-0,15] p = 0,0006	
		Placebo	68	1,49 ± 0,80	68	1,09 ± 0,82	-0,42 ± 0,08		
11492A <i>MADRS Einzel-symptom 6</i>	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	54	3,54 ± 0,57	54	1,41 ± 0,94	-2,29 ± 0,17	-0,80 ± 0,30 [-1,39;-0,20] p = 0,0086	p = 0,3199
		Placebo	27	3,41 ± 0,75	27	2,19 ± 0,92	-1,49 ± 0,25		
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	71	3,82 ± 0,66	71	1,87 ± 1,21	-1,87 ± 0,15	-0,31 ± 0,26 [-0,83;0,21] p = 0,2377	
		Placebo	35	3,91 ± 0,45	35	2,20 ± 1,51	-1,55 ± 0,22		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert		
13267A <i>MADRS Einzel-symptom 6</i>	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	42	3,81 ± 0,94	42	2,24 ± 1,56	-1,50 ± 0,20	-0,17 ± 0,34 [-0,83;0,49] p=0,6136	p = 0,6261		
		Placebo	22	3,82 ± 0,91	22	2,41 ± 1,56	-1,33 ± 0,27				
	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	124	3,48 ± 0,68	124	2,05 ± 1,10	-1,49 ± 0,11	-0,61 ± 0,19 [-0,99;-0,23]			
		Placebo	66	3,47 ± 0,77	66	2,65 ± 1,23	-0,88 ± 0,16	p=0,0015			
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	99	3,65 ± 0,69	99	1,94 ± 1,47	-1,68 ± 0,13	-0,42 ± 0,22 [-0,86;0,01]			
		Placebo	48	3,75 ± 0,64	48	2,42 ± 1,46	-1,26 ± 0,18	p=0,0569			
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	70	3,63 ± 0,78	70	2,17 ± 1,36	-1,44 ± 0,15	-0,32 ± 0,25 [-0,81;0,16]			
		Placebo	41	3,76 ± 0,73	41	2,56 ± 1,36	-1,12 ± 0,20	p=0,1937			
	Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Veränderung der kognitiven Fähigkeiten stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,3035	

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie <i>Erhebungs- instrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Vortioxetin vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015									

Die Interaktionstests zeigen in den drei Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten (jeweils $p > 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten ($p = 0,3035$).

4.3.1.3.2.5 Stratifizierung nach sonstigen a priori geplanten Parametern

Für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine weiteren a priori geplanten Subgruppenauswertungen in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

4.3.1.3.2.6 Gesamtrate Studienabbrüche

4.3.1.3.2.6.1 Stratifizierung nach Geschlecht

Für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Geschlecht in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung wurden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Endpunkt *Gesamtrate Studienabbrüche* stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Gesamtrate Studienabbrüche n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
305	Männer	Vortioxetin	108	12 / 11,1	1,200 [0,446;3,232] p=0,7184	p = 0,7867
		Placebo	54	5 / 9,3		
	Frauen	Vortioxetin	171	16 / 9,4	1,006 [0,448;2,257] p=0,9887	
		Placebo	86	8 / 9,3		
11492A	Männer	Vortioxetin	72	9 / 12,5	0,900 [0,325;2,489] p=0,8392	p = 0,7525
		Placebo	36	5 / 13,9		
	Frauen	Vortioxetin	136	19 / 14,0	0,742 [0,390;1,411] p=0,3622	
		Placebo	69	13 / 18,8		
13267A	Männer	Vortioxetin	114	21 / 18,4	1,474 [0,635;3,421] p=0,3669	p = 0,6815
		Placebo	48	6 / 12,5		
	Frauen	Vortioxetin	188	39 / 20,7	1,201 [0,732;1,971] p=0,4686	
		Placebo	110	19 / 17,3		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamtrate Studienabbrüche stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,5824
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (jeweils $p > 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche ($p = 0,5824$).

4.3.1.3.2.6.2 Stratifizierung nach Alter

Für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Alter in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung wurden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Endpunkt *Gesamtrate Studienabbrüche* stratifiziert nach Alter aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Gesamtrate Studienabbrüche n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
305	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	175	16 / 9,1	0,670 [0,332;1,355] p=0,2652	p = 0,0439
		Placebo	88	12 / 13,6		
	> 50 Jahre	Vortioxetin	104	12 / 11,5	6,000 [0,802;44,899] p=0,0810	
		Placebo	52	1 / 1,9		
11492A	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	144	18 / 12,5	0,802 [0,408;1,577] p=0,5225	p = 0,8691
		Placebo	77	12 / 15,6		
	> 50 Jahre	Vortioxetin	64	10 / 15,6	0,729 [0,294;1,811] p=0,4961	
		Placebo	28	6 / 21,4		
13267A	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	177	35 / 19,8	1,434 [0,784;2,621] p=0,2420	p = 0,5323
		Placebo	87	12 / 13,8		
	> 50 Jahre	Vortioxetin	125	25 / 20,0	1,092 [0,597;1,997] p=0,7743	
		Placebo	71	13 / 18,3		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamtrate Studienabbrüche stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,6551

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate Studienab- brüche n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den Studien 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (jeweils $p > 0,2$), wohingegen der Interaktionstest in der Studie 305 einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche ($p = 0,0439$) zeigt. Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche ($p = 0,6551$).

4.3.1.3.2.6.3 Stratifizierung nach Schweregrad der Erkrankung

Für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung wurden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Endpunkt *Gesamtrate Studienabbrüche* stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Gesamtrate Studienabbrüche n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
305	Baseline MADRS- Wert 20-34	Vortioxetin	234	20 / 8,5	1,043 [0,504;2,157] p=0,9102	p = 0,9749
		Placebo	122	10 / 8,2		
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Vortioxetin	45	8 / 17,8	1,067 [0,318;3,574] p=0,9167	
		Placebo	18	3 / 16,7		
11492A	Baseline MADRS- Wert 20-34	Vortioxetin	121	16 / 13,2	0,999 [0,467;2,138] p=0,9981	p = 0,3063
		Placebo	68	9 / 13,2		
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Vortioxetin	87	12 / 13,8	0,567 [0,262;1,230] p=0,1508	
		Placebo	37	9 / 24,3		
13267A	Baseline MADRS- Wert 20-34	Vortioxetin	247	48 / 19,4	1,330 [0,817;2,164] p=0,2515	p = 0,5992
		Placebo	130	19 / 14,6		
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Vortioxetin	55	12 / 21,8	1,018 [0,427;2,425] p=0,9675	
		Placebo	28	6 / 21,4		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamtrate Studienabbrüche stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,2124
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (jeweils $p > 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche ($p = 0,2124$).

4.3.1.3.2.6.4 Stratifizierung nach Regionen bzw. Ländern

Für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Regionen bzw. Länder in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung wurden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Endpunkt *Gesamtrate Studienabbrüche* stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Gesamtrate Studienabbrüche n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
305	Osteuropa	Vortioxetin	102	9 / 8,8	0,520 [0,219;1,231] p=0,1367	p = 0,2842
		Placebo	53	9 / 17,0		
	Skandinavien	Vortioxetin	0			
		Placebo	0			
	Westeuropa	Vortioxetin	129	7 / 5,4	1,230 [0,328;4,605] p=0,7586	
		Placebo	68	3 / 4,4		
11492A	Osteuropa	Vortioxetin	54	8 / 14,8	1,333 [0,384;4,625] p=0,6503	p = 0,3256
		Placebo	27	3 / 11,1		
	Skandinavien	Vortioxetin	71	6 / 8,5	1,479 [0,314;6,956] p=0,6204	
		Placebo	35	2 / 5,7		
	Westeuropa	Vortioxetin	42	8 / 19,0	0,524 [0,228;1,205] p=0,1283	
		Placebo	22	8 / 36,4		
13267A	Osteuropa	Vortioxetin	124	24 / 19,4	2,555 [1,022;6,386] p=0,0448	p = 0,0819
		Placebo	66	5 / 7,6		
	Skandinavien	Vortioxetin	99	20 / 20,2	1,616 [0,694;3,761] p=0,2653	
		Placebo	48	6 / 12,5		

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base-line n	Gesamtrate Studienab- brüche n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
	Westeuropa	Vortioxetin	72	16 / 22,2	0,759 [0,399;1,444] p=0,4010	
		Placebo	41	12 / 29,3		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamtrate Studienabbrüche stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (Random Effect Model)						p = 0,1859
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben FAS: Full Analysis Set, ANCOVA: Analysis of Covariance, LOCF: Last Observation Carried Forward Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Der Interaktionstest zeigt in den Studien 305 und 11492A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (jeweils $p > 0,2$), wohingegen der Interaktionstest in der Studie 13267A einen Beleg für eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche zeigt ($p = 0,0819$).

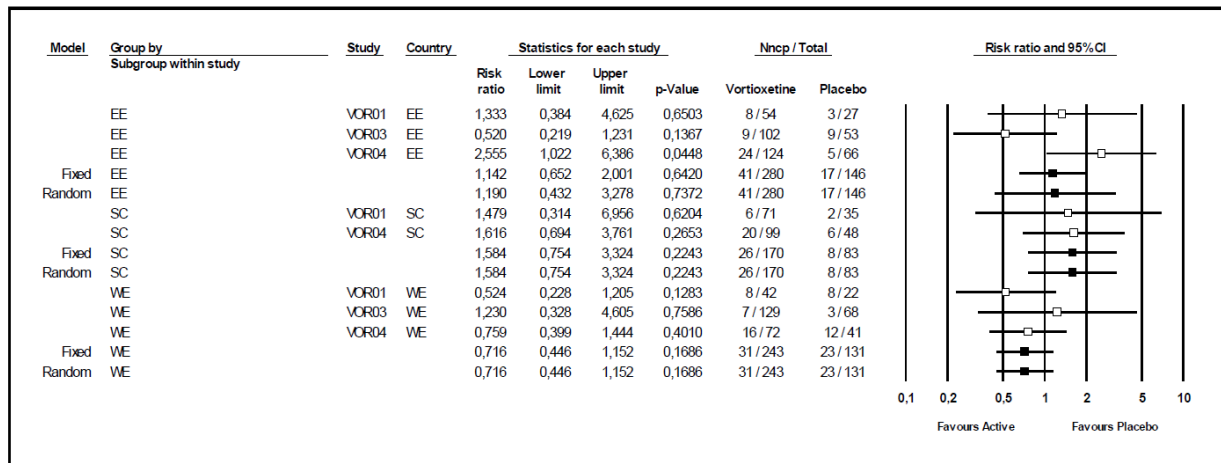


Abbildung 1: Meta-Analyse stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Vortioxetin

versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; EE = Osteuropa, SC = Skandinavien, WE = Westeuropa]

Die Meta-Analyse gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche ($p=0,1859$).

Der Effektschätzer Relatives Risiko zeigt für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche bei homogener Datenlage, bzw. bei substantieller Heterogenität der Datenlage in der Subgruppe Osteuropa ($I^2=67,9\%$, $p=0,0443$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in allen 3 Subgruppen (Osteuropa $p=0,7372$, Skandinavien $p=0,2243$, Westeuropa $p=0,1686$).

4.3.1.3.2.6.5 Stratifizierung nach sonstigen a priori geplanten Parametern

Für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine weiteren a priori geplanten Subgruppenauswertungen in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

4.3.1.3.2.7 Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse

4.3.1.3.2.7.1 Stratifizierung nach Geschlecht

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach *Geschlecht* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) – 8 Wochen

Studie	Baseline n	Studienabbruch aufgrund von UE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
11492A**** Männer				na

Studie	Baseline n	Studienabbruch aufgrund von UE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	38	0 (0,00)	-2,8 ± na [-8,1; 2,6] p = 0,301 (χ^2), p = 0,486 (Fisher)	
Vortioxetin 10 mg	34	2 (5,88)	3,1 ± na [-6,5; 12,7] p = 0,522 (χ^2), p = 0,609 (Fisher)	
Placebo	36	1 (2,78)		
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	3 (4,29)	-0,1 ± na [-6,8; 6,7] p = 0,986 (χ^2), p = 1,000 (Fisher)	
Vortioxetin 10 mg	66	5 (7,58)	3,2 ± na [-4,8; 11,2] p = 0,427 (χ^2), p = 0,487 (Fisher)	
Placebo	69	3 (4,35)		
11984A*				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	53	6 (11,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	51	3 (5,9)	na	
Placebo	45	4 (8,9)		
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	104	12 (11,5)	na	na
Vortioxetin 10 mg	100	12 (12,0)	na	
Placebo	103	8 (7,8)		
12541A*				

Studie	Baseline n	Studienabbruch aufgrund von UE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert	
<i>Männer</i>					
Vortioxetin 5 mg	49	4 (8,2)	na	p = 0,4372	
Placebo	55	4 (7,3)			
<i>Frauen</i>					
Vortioxetin 5 mg	107	6 (5,6)	na		
Placebo	90	2 (2,2)			
13267A*					
<i>Männer</i>					
Vortioxetin 15 mg	54	2 (3,7)	na	na	
Vortioxetin 20 mg	60	5 (8,3)	na		
Placebo	48	1 (2,1)			
<i>Frauen</i>					
Vortioxetin 15 mg	97	8 (8,2)	na		
Vortioxetin 20 mg	91	12 (13,2)	na		
Placebo	110	6 (5,5)			
14122A					
<i>Männer</i>					
Vortioxetin 10 mg	61	0 (0,0)	na	na	
Vortioxetin 20 mg	74	3 (4,1)	na		
Placebo	67	0 (0,0)			
<i>Frauen</i>					

Studie	Baseline n	Studienabbruch aufgrund von UE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 10 mg	134	7 (5,2)	na	
Vortioxetin 20 mg	133	7 (5,3)	na	
Placebo	129	8 (6,2)		

Daten basieren auf FAS, LOCF
KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten.
na = nicht angegeben
FAS: *Full Analysis Set*, LOCF: *Last Observation Carried Forward*, χ^2 : χ^2 -Test, Fisher: *Fisher's Exact Test*
* a priori geplante Subgruppenanalyse, ** Daten nach 6 Wochen
Quellen: Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013

In 5 der 14 Vortioxetin-Studien wurden für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Geschlecht durchgeführt. Ergebnisse von Interaktionstests sind für diese Subgruppenauswertungen außer für die Studie 12541A nicht verfügbar. Der Interaktionstest der Studie 12541A zeigt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p > 0,2$).

Für die Zusatznutzenbewertung wurden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Endpunkt *Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse* stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Studienabbruchrate aufgrund von UEs n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
305	Männer	Vortioxetin	108	2 / 1,9	1,000 [0,093;10,785]	p = 0,6708
		Placebo	54	1 / 1,9	p=1,0000	
	Frauen	Vortioxetin	171	4 / 2,3	2,012 [0,228;17,724]	
		Placebo	86	1 / 1,2	p=0,5290	
11492A	Männer	Vortioxetin	72	2 / 2,8	1,000 [0,094;10,664]	p = 0,8262
		Placebo	36	1 / 2,8	p=1,0000	
	Frauen	Vortioxetin	136	8 / 5,9	1,353 [0,371;4,939]	
		Placebo	69	3 / 4,3	p=0,6473	
13267A	Männer	Vortioxetin	114	7 / 6,1	2,947 [0,373;23,310]	p = 0,7188
		Placebo	48	1 / 2,1	p=0,3056	
	Frauen	Vortioxetin	188	20 / 10,6	1,950 [0,808;4,709]	
		Placebo	110	6 / 5,5	p=0,1374	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamtrate Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,8545

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Studienab- bruchrate aufgrund von UEs n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben UE: Unerwünschtes Ereignis, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (jeweils $p > 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ($p = 0,8545$).

4.3.1.3.2.7.2 Stratifizierung nach Alter

Für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Alter in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung wurden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Endpunkt *Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse* stratifiziert nach Alter aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Studienabbruchrate aufgrund von UEs n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
305	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	175	3 / 1,7	0,754 [0,128;4,432] p=0,7550	p = 0,3784
		Placebo	88	2 / 2,3		
> 50 Jahre	Vortioxetin	104	3 / 2,9	3,533 [0,186;67,153] p=0,4008		
	Placebo	52	0			
11492A	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	144	6 / 4,2	1,604 [0,332;7,759] p=0,5568	p = 0,6013
		Placebo	77	2 / 2,6		
> 50 Jahre	Vortioxetin	64	4 / 6,3	0,875 [0,170;4,503] p=0,8731		
	Placebo	28	2 / 7,1			
13267A	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	177	12 / 6,8	5,898 [0,779;44,632] p=0,0857	p = 0,2077
		Placebo	87	1 / 1,1		
> 50 Jahre	Vortioxetin	125	15 / 12,0	1,420 [0,577;3,496] p=0,4455		
	Placebo	71	6 / 8,5			
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,7059

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Studienab- bruchrate aufgrund von UEs n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben UE: Unerwünschtes Ereignis, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (jeweils $p > 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ($p = 0,7059$).

4.3.1.3.2.7.3 Stratifizierung nach Schweregrad der Erkrankung

Für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung wurden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Endpunkt *Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse* stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Studienabbruchrate aufgrund von UEs n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
305	Baseline MADRS- Wert 20-34	Vortioxetin	234	4 / 1,7	2,085 [0,236;18,455] p=0,5088	p = 0,5569
		Placebo	122	1 / 0,8		
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Vortioxetin	45	2 / 4,4	0,800 [0,077;8,283] p=0,8516	
		Placebo	18	1 / 5,6		
11492A	Baseline MADRS- Wert 20-34	Vortioxetin	121	7 / 5,8	3,934 [0,494;31,304] p=0,1956	p = 0,0925
		Placebo	68	1 / 1,5		
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Vortioxetin	87	3 / 3,4	0,425 [0,090;2,011] p=0,2807	
		Placebo	37	3 / 8,1		
13267A	Baseline MADRS- Wert 20-34	Vortioxetin	247	23 / 9,3	1,729 [0,762;3,922] p=0,1899	p = 0,5173
		Placebo	130	7 / 5,4		
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Vortioxetin	55	4 / 7,3	4,661 [0,260;83,621] p=0,2961	
		Placebo	28	0		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (Random Effect Model)						p = 0,1849

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base-line n	Studienab- bruchrate aufgrund von UEs n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA						
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben						
UE: Unerwünschtes Ereignis, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>						
Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den Studien 305 und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ($p > 0,2$), wohingegen der Interaktionstest in der Studie 11492A einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt ($p = 0,0925$).

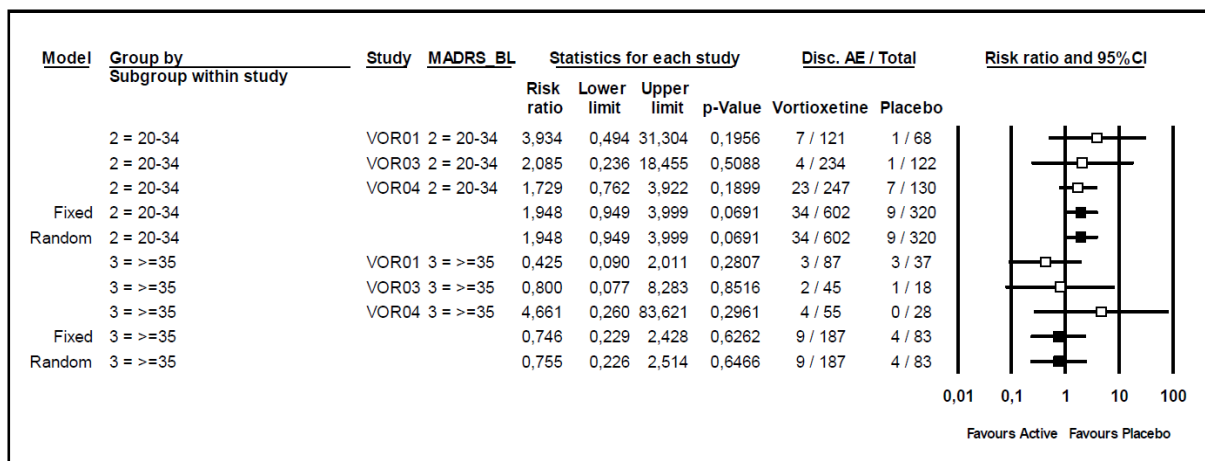


Abbildung 1: Meta-Analyse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; Baseline MADRS-Wert 20-34: mittelgradige MDE, Baseline MADRS-Wert ≥ 35 : schwere MDE]

Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ($p=0,1849$).

Der Effektschätzer Relatives Risiko zeigt für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse bei homogener Datenlage (mittelgradige MDE: $I^2=0,0\%$, $p=0,7687$, schwere MDE: $I^2=2,6\%$, $p=0,3582$ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in den beiden Subgruppen (mittelgradige MDE: $p=0,0691$, schwere MDE: $p=0,6466$).

4.3.1.3.2.7.4 Stratifizierung nach Regionen bzw. Ländern

Für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Regionen bzw. Länder in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung wurden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Endpunkt *Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse* stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Studienabbruchrate aufgrund von UEs n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
305	Osteuropa	Vortioxetin	102	1 / 1,0	0,520 [0,033;8,143] p=0,6410	p = 0,6022
		Placebo	53	1 / 1,9		
	Skandinavien	Vortioxetin	0			
		Placebo	0			
	Westeuropa	Vortioxetin	129	1 / 0,8	1,592 [0,066;38,569] p=0,7748	
		Placebo	68	0		
11492A	Osteuropa	Vortioxetin	54	4 / 7,4	4,582 [0,256;82,121] p=0,3013	p = 0,1228
		Placebo	27	0		
	Skandinavien	Vortioxetin	71	3 / 4,2	3,500 [0,186;65,945] p=0,4030	
		Placebo	35	0		
	Westeuropa	Vortioxetin	42	2 / 4,8	0,262 [0,052;1,320] p=0,1044	
		Placebo	22	4 / 18,2		
13267A	Osteuropa	Vortioxetin	124	12 / 9,7	3,194 [0,737;13,846] p=0,1208	p = 0,8446
		Placebo	66	2 / 3,0		
	Skandinavien	Vortioxetin	99	9 / 9,1	2,182 [0,490;9,709] p=0,3057	
		Placebo	48	2 / 4,2		

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Studienab- bruchrate aufgrund von UEs n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
	Westeuropa	Vortioxetin	72	6 / 8,3	1,708 [0,361;8,078] p=0,4993	
		Placebo	41	2 / 4,9		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,3838
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben UE: Unerwünschtes Ereignis, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Der Interaktionstest zeigt in den Studien 305 und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (jeweils $p < 0,2$), wohingegen der Interaktionstest in der Studie 11492A einen Beleg für eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt ($p = 0,1228$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Metaanalyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ($p = 0,3838$).

4.3.1.3.2.7.5 Stratifizierung nach sonstigen a priori geplanten Parametern

Für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine weiteren a priori geplanten Subgruppenauswertungen in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

4.3.1.3.2.8 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse**4.3.1.3.2.8.1 Stratifizierung nach Geschlecht**Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach *Geschlecht* aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF) – 8 Wochen

Studie	Baseline n	Gesamtrate UE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
11492A****				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	38	27 (71,1)	23,8 ± na [2,1; 45,6] p = 0,037 (χ^2), p = 0,058 (Fisher)	
Vortioxetin 10 mg	34	20 (58,8)	11,6 ± na [-12; 34,8] p = 0,331 (χ^2), p = 0,350 (Fisher)	
Placebo	36	17 (47,2)		
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	46 (65,7)	-2,4 ± na [-18; 13,2] p = 0,764 (χ^2), p = 0,857 (Fisher)	
Vortioxetin 10 mg	66	54 (81,8)	13,7 ± na [-0,7; 28,1] p = 0,067 (χ^2), p = 0,077 (Fisher)	
Placebo	69	47 (68,1)		
11984A*				
<i>Männer</i>				
				na

Studie	Baseline n	Gesamtrate UE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	53	34 (64,2)	-0,3 ± na [-19; 18,7] p = 0,976 (χ^2), p = 1,000 (Fisher)	
Vortioxetin 10 mg	51	38 (74,5)	10,1 ± na [-8,3; 28,5] p = 0,284 (χ^2), p = 0,374 (Fisher)	
Placebo	45	29 (64,4)		
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	104	66 (63,5)	2,3 ± na [-11; 15,5] p = 0,733 (χ^2), p = 0,775 (Fisher)	
Vortioxetin 10 mg	100	61 (61,0)	-0,2 ± na [-14; 13,3] p = 0,981 (χ^2), p = 1,000 (Fisher)	
Placebo	103	63 (61,2)		
12541A*				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	49	31 (63,3)	5,1 ± na [-14; 23,8] p = 0,5964 (χ^2), p = 0,6888 (Fisher)	
Placebo	55	32 (58,2)		
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	107	66 (61,7)	-1,7 ± na [-15; 11,9] p = 0,8116 (χ^2), p = 0,8829 (Fisher)	p = 0,7894
Placebo	90	57 (63,3)		
13267A*				

Studie	Baseline n	Gesamtrate UE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 15 mg	54	26 (48,1)	na	
Vortioxetin 20 mg	60	40 (66,7)	na	
Placebo	48	19 (39,6)		
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 15 mg	97	60 (61,9)	na	
Vortioxetin 20 mg	91	60 (65,9)	na	
Placebo	110	61 (55,5)		na
14122A				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 10 mg	61	24 (39,3)	na	
Vortioxetin 20 mg	74	36 (48,6)	na	
Placebo	67	21 (31,3)		
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 10 mg	134	66 (49,3)	na	
Vortioxetin 20 mg	133	73 (54,9)	na	
Placebo	129	54 (41,9)		na
Daten basieren auf FAS, LOCF				
KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten.				
na = nicht angegeben				
FAS: Full Analysis Set, LOCF: Last Observation Carried Forward, χ^2 : χ^2 -Test, Fisher: Fisher's Exact Test				
* a priori geplante Subgruppenanalyse, ** Daten nach 6 Wochen				
Quellen: Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012, Lundbeck 2013				

In 5 der 14 Vortioxetin-Studien wurden für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Geschlecht durchgeführt. Ergebnisse von Interaktionstests sind für diese Subgruppenauswertungen außer für die Studie 12541A nicht verfügbar. Der Interaktionstest der Studie 12541A zeigt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p > 0,2$).

Für die Zusatznutzenbewertung wurden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Endpunkt *Gesamtrate unerwünschter Ereignisse* stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate UEs n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
305	Männer	Vortioxetin	108	54 / 50,0	1,588 [1,027;2,457] p=0,0377	p = 0,0721
		Placebo	54	17 / 31,5		
	Frauen	Vortioxetin	171	83 / 48,5	0,994 [0,762;1,296] p=0,9638	
		Placebo	86	42 / 48,8		
11492A	Männer	Vortioxetin	72	47 / 65,3	1,382 [0,941;2,030] p=0,0986	p = 0,2583
		Placebo	36	17 / 47,2		
	Frauen	Vortioxetin	136	100 / 73,5	1,079 [0,892;1,306] p=0,4310	
		Placebo	69	47 / 68,1		
13267A	Männer	Vortioxetin	114	66 / 57,9	1,463 [0,997;2,145] p=0,0517	p = 0,2767
		Placebo	48	19 / 39,6		
	Frauen	Vortioxetin	188	120 / 63,8	1,151 [0,943;1,405] p=0,1661	
		Placebo	110	61 / 55,5		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo stratifiziert nach Geschlecht (Random Effect Model)						p = 0,0243

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base-line n	Gesamtrate UEs n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA						
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben						
UE: Unerwünschtes Ereignis, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>						
Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den Studien 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse ($p > 0,2$), wohingegen der Interaktionstest in der Studie 305 einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse zeigt ($p = 0,0721$).

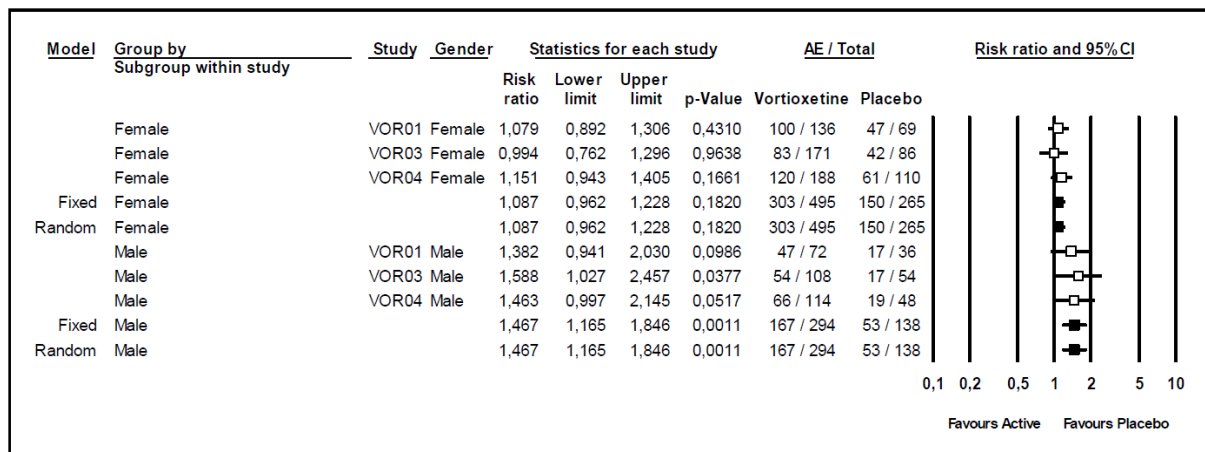


Abbildung 1: Meta-Analyse stratifiziert nach Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; Female = Frauen, Male = Männer]

Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse ($p = 0,0243$).

Der Effektschätzer Relatives Risiko zeigt für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter

Ereignisse bei homogener Datenlage (Frauen: $I^2=0,0\%$, $p=0,6842$, Männer: $I^2=0,0\%$, $p=0,8961$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in der Subgruppe Frauen ($p=0,1820$) bzw einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in der Subgruppe Männer ($p=0,0011$)

4.3.1.3.2.8.2 Stratifizierung nach Alter

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach *Alter* aus RCT für das zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) – 8 Wochen

Studie	Baseline n	Gesamtrate UE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
11492A****				
<i>≤ 50</i>				
Vortioxetin 5 mg	74	51 (68,9)	na	
Vortioxetin 10 mg	70	53 (75,7)	na	
Placebo	77	48 (62,3)		
<i>> 50</i>				
Vortioxetin 5 mg	34	22 (64,7)	na	na
Vortioxetin 10 mg	30	21 (70,0)	na	
Placebo	28	16 (57,1)		
11984A*				
<i>≤ 50</i>				
Vortioxetin 5 mg	94	63 (67,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	96	65 (67,7)	na	na
Placebo	106	66 (62,3)		
<i>> 50</i>				

Studie	Baseline n	Gesamtrate UE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	63	37 (58,7)	na	
Vortioxetin 10 mg	55	34 (61,8)	na	
Placebo	42	26 (61,9)		
12541A*				
≤ 75				
Vortioxetin 5 mg	135	82 (60,7)	na	
Placebo	124	75 (60,5)		
> 75				
Vortioxetin 5 mg	21	15 (71,4)	na	
Placebo	21	14 (66,7)		p = 0,4578
13267A*				
≤ 50				
Vortioxetin 15 mg	82	43 (52,4)	na	
Vortioxetin 20 mg	95	61 (64,2)	na	na
Placebo	87	44 (50,6)		
> 50				

Studie	Baseline n	Gesamtrate UE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 15 mg	69	43 (62,3)	na	
Vortioxetin 20 mg	56	39 (69,6)	na	
Placebo	71	36 (50,7)		
Daten basieren auf FAS, LOCF KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten. na = nicht angegeben FAS: <i>Full Analysis Set</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> , χ^2 : χ^2 -Test, Fisher: <i>Fisher's Exact Test</i> * a priori geplante Subgruppenanalyse, ** Daten nach 6 Wochen Quellen: Lundbeck 2008, Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012				

In 4 der 14 Vortioxetin-Studien wurden für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Alter durchgeführt. In den verschiedenen Studien wurden unterschiedliche Trennpunkte für die Subgruppenauswertungen gewählt: Alter \leq 50 Jahre vs Alter $>$ 50 Jahre bzw. Alter \leq 75 Jahre vs Alter $>$ 75 Jahre. Ergebnisse von Interaktionstests sind für diese Subgruppenauswertungen außer für die Studie 12541A nicht verfügbar. Der Interaktionstest der Studie 12541A zeigt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p > 0,2$).

Für die Zusatznutzenbewertung wurden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Endpunkt *Gesamtrate unerwünschter Ereignisse* stratifiziert nach Alter aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate UEs n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
305	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	175	91 / 52,0	1,204 [0,911;1,591] p=0,1914	p = 0,7003
		Placebo	88	38 / 43,2		
	> 50 Jahre	Vortioxetin	104	46 / 44,2	1,095 [0,738;1,625] p=0,6513	
		Placebo	52	21 / 40,4		
11492A	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	144	104 / 72,2	1,159 [0,948;1,416] p=0,1512	p = 0,9445
		Placebo	77	48 / 62,3		
	> 50 Jahre	Vortioxetin	64	43 / 67,2	1,176 [0,817;1,691] p=0,3827	
		Placebo	28	16 / 57,1		
13267A	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	177	104 / 58,8	1,162 [0,912;1,479] p=0,2238	p = 0,5541
		Placebo	87	44 / 50,6		
	> 50 Jahre	Vortioxetin	125	82 / 65,6	1,294 [0,995;1,682] p=0,0541	
		Placebo	71	36 / 50,7		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,7497

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate UEs n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben UE: Unerwünschtes Ereignis, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (jeweils $p > 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ($p = 0,7497$).

4.3.1.3.2.8.3 Stratifizierung nach Schweregrad der Erkrankung

Für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung wurden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Endpunkt *Gesamtrate unerwünschter Ereignisse* stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Gesamtrate UEs n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
305	Baseline MADRS- Wert 20-34	Vortioxetin	234	108 / 46,2	1,104 [0,859;1,419] p=0,4394	p = 0,3842
		Placebo	122	51 / 41,8		
	Baseline MADRS- Wert \geq 35	Vortioxetin	45	29 / 64,4	1,450 [0,828;2,539] p=0,1936	
		Placebo	18	8 / 44,4		
11492A	Baseline MADRS- Wert 20-34	Vortioxetin	121	92 / 76,0	1,175 [0,960;1,438] p=0,1176	p = 0,9813
		Placebo	68	44 / 64,7		
	Baseline MADRS- Wert \geq 35	Vortioxetin	87	55 / 63,2	1,170 [0,834;1,639] p=0,3632	
		Placebo	37	20 / 54,1		
13267A	Baseline MADRS- Wert 20-34	Vortioxetin	247	155 / 62,8	1,236 [1,017;1,502] p=0,0328	p = 0,7061
		Placebo	130	66 / 50,8		
	Baseline MADRS- Wert \geq 35	Vortioxetin	55	31 / 56,4	1,127 [0,728;1,746] p=0,5913	
		Placebo	28	14 / 50,0		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,8919

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate UEs n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben UE: Unerwünschtes Ereignis, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den drei Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse ($p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse ($p = 0,8919$).

4.3.1.3.2.8.4 Stratifizierung nach Regionen bzw. Ländern

Für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Regionen bzw. Länder in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung wurden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-131: Ergebnisse für Endpunkt *Gesamtrate unerwünschter Ereignisse* stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate UEs n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
305	Osteuropa	Vortioxetin	102	42 / 41,2	1,212 [0,780;1,885] p=0,3923	p = 0,6371
		Placebo	53	18 / 34,0		
	Skandina- vien	Vortioxetin	0			
		Placebo	0			
	Westeuropa	Vortioxetin	129	71 / 55,0	1,069 [0,809;1,413] p=0,6372	
		Placebo	68	35 / 51,5		
11492A	Osteuropa	Vortioxetin	54	26 / 48,1	1,000 [0,619;1,615] p=1,0000	p = 0,6641
		Placebo	27	13 / 48,1		
	Skandina- vien	Vortioxetin	71	60 / 84,5	1,286 [0,992;1,666] p=0,0572	
		Placebo	35	23 / 65,7		
	Westeuropa	Vortioxetin	42	30 / 71,4	1,209 [0,813;1,798] p=0,3490	
		Placebo	22	13 / 59,1		
13267A	Osteuropa	Vortioxetin	124	64 / 51,6	1,175 [0,852;1,620] p=0,3263	p = 0,5768
		Placebo	66	29 / 43,9		
	Skandina- vien	Vortioxetin	99	76 / 76,8	1,365 [1,040;1,791] p=0,0250	
		Placebo	48	27 / 56,3		

Studie	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Gesamtrate UEs n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
	Westeuropa	Vortioxetin	72	40 / 55,6	1,085 [0,754;1,560] p=0,6610	
		Placebo	41	21 / 51,2		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamttrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,3856
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben UE: Unerwünschtes Ereignis, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Der Interaktionstest zeigt in den Studien 305, 11492A, 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Gesamttrate Unerwünschter Ereignisse (jeweils $p > 0,2$). Die Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Gesamttrate Unerwünschter Ereignisse ($p = 0,3856$).

4.3.1.3.2.8.5 Stratifizierung nach sonstigen a priori geplanten Parametern

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamttrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach *Anzahl der Tage seit Start der letzten Menstruation vor der ersten Einnahme der Medikation* aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF) – 8 Wochen

Studie	Baseline n	Gesamtrate UE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
11492A**** ≤ 7 Tage				na

Studie	Baseline n	Gesamtrate UE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	1	1 (100,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	1	1 (100,0)	na	
Placebo	0	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	7	5 (71,4)	na	
Vortioxetin 10 mg	8	5 (62,5)	na	
Placebo	6	6 (100,0)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	9	5 (55,6)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	12 (100,0)	na	
Placebo	12	6 (50,0)		
<i>22-35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	11 (78,6)	na	
Vortioxetin 10 mg	11	9 (81,8)	na	
Placebo	18	12 (66,7)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	46 (65,7)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	54 (81,8)	na	
Placebo	69	47 (68,1)		
11984A* <i>≤ 7 Tage</i>				na

Studie	Baseline n	Gesamtrate UE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	14	11 (78,6)	na	
Vortioxetin 10 mg	9	6 (66,7)	na	
Placebo	11	6 (54,5)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	8 (57,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	20	10 (50,0)	na	
Placebo	14	10 (71,4)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	12	9 (75,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	9 (75,0)	na	
Placebo	15	10 (66,7)		
<i>22-35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	12	8 (66,7)	na	
Vortioxetin 10 mg	10	8 (80,0)	na	
Placebo	19	13 (68,4)		
<i>> 35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Gesamtrate UE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	4	2 (50,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	5	3 (60,0)	na	
Placebo	5	3 (60,0)		
Daten basieren auf FAS, LOCF KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten. na = nicht angegeben FAS: <i>Full Analysis Set</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> , χ^2 : χ^2 -Test, Fisher: <i>Fisher's Exact Test</i> * a priori geplante Subgruppenanalyse, ** Daten nach 6 Wochen Quellen: Lundbeck 2008, Lundbeck 2010				

In 2 der 14 Vortioxetin-Studien wurden für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator *Anzahl der Tage seit Start der letzten Menstruation vor der ersten Einnahme der Medikation* durchgeführt. Ergebnisse von Interaktionstests sind für diese Subgruppenauswertungen nicht verfügbar.

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach *Körpermasseindex* aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF) – 8 Wochen

Studie	Baseline n	Gesamtrate UE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
11984A* < 25				na

Studie	Baseline n	Gesamtrate UE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	86	52 (60,5)	na	
Vortioxetin 10 mg	80	51 (63,8)	na	
Placebo	90	54 (60,0)		
<i>25 - 30</i>				
Vortioxetin 5 mg	45	30 (66,7)	na	
Vortioxetin 10 mg	45	31 (68,9)	na	
Placebo	34	20 (58,8)		
<i>> 30</i>				
Vortioxetin 5 mg	26	18 (69,2)	na	
Vortioxetin 10 mg	26	17 (65,4)	na	
Placebo	24	18 (75,0)		
12541A*				
<i>≤ 25</i>				
Vortioxetin 5 mg	57	37 (64,9)	na	
Placebo	44	22 (50,0)		
<i>> 25</i>				
Vortioxetin 5 mg	99	60 (60,6)	na	p = 0,1810
Placebo	101	67 (66,3)		
13267A*				
<i>≤ 25</i>				
				na

Studie	Baseline n	Gesamtrate UE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 15 mg	74	42 (56,8)	na	
Vortioxetin 20 mg	75	50 (66,7)	na	
Placebo	68	29 (42,6)		
> 25				
Vortioxetin 15 mg	77	44 (57,1)	na	
Vortioxetin 20 mg	76	50 (65,8)	na	
Placebo	90	51 (56,7)		
Daten basieren auf FAS, LOCF KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten. na = nicht angegeben FAS: <i>Full Analysis Set</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> , χ^2 : χ^2 -Test, Fisher: <i>Fisher's Exact Test</i> * a priori geplante Subgruppenanalyse, ** Daten nach 6 Wochen Quellen: Lundbeck 2010, Lundbeck 2011, Lundbeck 2012				

In 3 der 14 Vortioxetin-Studien wurden für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Körpermasseindex durchgeführt. In den verschiedenen Studien wurden unterschiedliche Trennpunkte für die Subgruppenauswertungen gewählt: BMI < 25 vs BMI > 25-30 vs BMI > 30 bzw. BMI ≤ 25 vs BMI > 25. Ergebnisse von Interaktionstests sind für diese Subgruppenauswertungen außer für die Studie 12541A nicht verfügbar. Der Interaktionstest der Studie 12541A zeigt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,1810).

4.3.1.3.2.9 Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse**4.3.1.3.2.9.1 Stratifizierung nach Geschlecht**

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach *Geschlecht* aus RCT für das zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) – 8 Wochen

Studie	Baseline n	Gesamtrate SUE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
11492A****				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	38	0 (0,00)	na	
Vortioxetin 10 mg	34	0 (0,00)	na	
Placebo	36	0 (0,00)		
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	0 (0,00)	na	na
Vortioxetin 10 mg	66	2 (3,03)	3,0 ± na [-1,1; 7,2] p = 0,145 (χ^2), p = 0,237 (Fisher)	
Placebo	69	0 (0,00)		
Daten basieren auf FAS, LOCF				
KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten.				
na = nicht angegeben				
FAS: <i>Full Analysis Set</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> , χ^2 : χ^2 -Test, Fisher: <i>Fisher's Exact Test</i>				
* a priori geplante Subgruppenanalyse, ** Daten nach 6 Wochen				
Quellen: Lundbeck 2008				

In einer der 14 Vortioxetin-Studien wurden für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse Subgruppenauswertungen zum Effektmofikator Geschlecht durchgeführt. Ergebnisse von Interaktionstests sind für diese Subgruppenauswertungen nicht verfügbar.

Für die Zusatznutzenbewertung wurden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-135: Ergebnisse für Endpunkt *Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate SUEs n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
305	Männer	Vortioxetin	108	0	0,101 [0,005;2,066] p=0,1365	p = 0,0986
		Placebo	54	2 / 3,7		
	Frauen	Vortioxetin	171	3 / 1,8	3,541 [0,185;67,780] p=0,4012	
		Placebo	86	0		
11492A	Männer	Vortioxetin	72	0	1,533 [0,063;37,142] p=0,7928	
		Placebo	36	0		
	Frauen	Vortioxetin	136	1 / 0,7		
		Placebo	69	0		
13267A	Männer	Vortioxetin	114	0	1,762 [0,072;42,880] p=0,7280	
		Placebo	48	0		
	Frauen	Vortioxetin	188	1 / 0,5		
		Placebo	110	0		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,0862

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base-line n	Gesamtrate SUEs n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA						
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben						
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>						
Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Der Interaktionstest zeigt in der Studien 305 einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (p=0,0986).

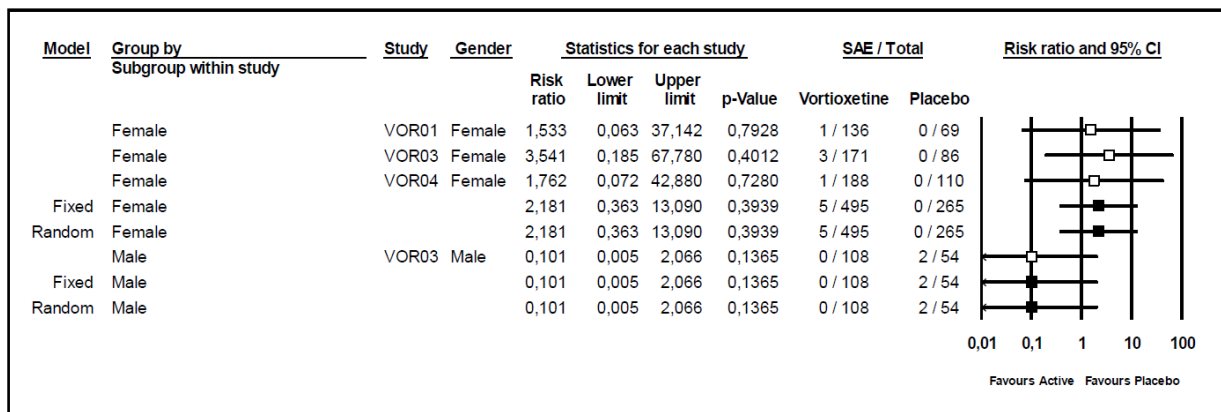


Abbildung 1: Meta-Analyse stratifiziert nach Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; Female = Frauen, Male = Männer]

Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (p=0,0862).

Der Effektschätzer Relatives Risiko zeigt für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei homogener Datenlage (Frauen: $I^2=0,0\%$, $p=0,9196$, Männer: $I^2=0,0\%$, $p=1,0000$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in beiden Subgruppen Frauen ($p=0,3939$) und Männer ($p=0,1365$).

4.3.1.3.2.9.2 Stratifizierung nach Alter

Für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Alter in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung wurden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-136: Ergebnisse für Endpunkt *Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* stratifiziert nach Alter aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate SUEs n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
305	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	175	1 / 0,6	1,517 [0,062;36,863] p=0,7979	p = 0,5597
		Placebo	88	0		
	> 50 Jahre	Vortioxetin	104	2 / 1,9	0,500 [0,072;3,450] p=0,4818	
		Placebo	52	2 / 3,8		
11492A	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	144	0	1,338 [0,056;31,883] p=0,8570	
		Placebo	77	0		
	> 50 Jahre	Vortioxetin	64	1 / 1,6		
		Placebo	28	0		
13267A	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	177	1 / 0,6	1,483 [0,061;36,038] p=0,8087	
		Placebo	87	0		
	> 50 Jahre	Vortioxetin	125	0		
		Placebo	71	0		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,5595

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate SUEs n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Der Interaktionstest zeigt in der Studien 305 keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ($p=0,5597$). Die Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ($p=0,5595$).

4.3.1.3.2.9.3 Stratifizierung nach Schweregrad der Erkrankung

Für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung wurden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-137: Ergebnisse für Endpunkt *Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate SUEs n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
305	Baseline MADRS- Wert 20-34	Vortioxetin	234	1 / 0,4	0,521 [0,033;8,264] p=0,6441	p = 0,8166
		Placebo	122	1 / 0,8		
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Vortioxetin	45	2 / 4,4	0,800 [0,077;8,283] p=0,8516	
		Placebo	18	1 / 5,6		
11492A	Baseline MADRS- Wert 20-34	Vortioxetin	121	0		
		Placebo	68	0		
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Vortioxetin	87	1 / 1,1	1,295 [0,054;31,087] p=0,8732	
		Placebo	37	0		
13267A	Baseline MADRS- Wert 20-34	Vortioxetin	247	1 / 0,4	1,585 [0,065;38,628] p=0,7775	
		Placebo	130	0		
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Vortioxetin	55	0		
		Placebo	28	0		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,9326

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate SUEs n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Der Interaktionstest zeigt in der Studie 305 keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ($p=0,8166$). Auch die Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ($p=0,9326$).

4.3.1.3.2.9.4 Stratifizierung nach Regionen bzw. Ländern

Für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Regionen bzw. Länder in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

Für die Zusatznutzenbewertung wurden diese Subgruppen für die europäischen Studien (305, 11492A, 13267A) nachträglich auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet und meta-analytisch zusammengefasst. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 4-138: Ergebnisse für Endpunkt *Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für das zu bewertende Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate SUEs n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
305	Osteuropa	Vortioxetin	102	1 / 1,0	1,573 [0,065;37,958] p=0,7804	p = 0,3786
		Placebo	53	0		
	Skandina- vien	Vortioxetin	0			
		Placebo	0			
	Westeuropa	Vortioxetin	129	1 / 0,8	0,264 [0,024;2,855] p=0,2726	
		Placebo	68	2 / 2,9		
11492A	Osteuropa	Vortioxetin	54	0	1,605 [0,068;37,834] p=0,7693	
		Placebo	27	0		
	Skandina- vien	Vortioxetin	71	0		
		Placebo	35	0		
	Westeuropa	Vortioxetin	42	1 / 2,4		
		Placebo	22	0		
13267A	Osteuropa	Vortioxetin	124	1 / 0,8	1,608 [0,066;38,932] p=0,7702	
		Placebo	66	0		
	Skandina- vien	Vortioxetin	99	0		
		Placebo	48	0		

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate SUEs n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
	Westeuropa	Vortioxetin	72	0		
		Placebo	41	0		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,4474
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quellen: Schnitker 2015, Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015						

Der Interaktionstest zeigt in der Studie 305 keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (p=0,3786). Die Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (p=0,4474).

4.3.1.3.2.9.5 Stratifizierung nach sonstigen a priori geplanten Parametern

Für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurden in den 14 Vortioxetin-Studien keine Subgruppenauswertungen zu sonstigen a priori geplanten Effektmodifikatoren in den jeweiligen Quelldaten dargestellt.

4.3.1.3.2.10 Einzelne Unerwünschte Ereignisse**4.3.1.3.2.10.1 Einzelne Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht – RCT**

Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach *Geschlecht* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) – 8 Wochen

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
11492A***				
<u>Appetit vermindert</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	38	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	34	0 (0,0)	na	
Placebo	36	0 (0,0)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	1 (1,4)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	0 (0,0)	na	
Placebo	69	1 (1,4)		
<u>Abnorme Träume</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	38	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	34	0 (0,0)	na	
Placebo	36	0 (0,0)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	1 (1,4)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	0 (0,0)	na	
Placebo	69	0 (0,0)		
<u>Schwindel</u>				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	38	1 (2,6)	na	
Vortioxetin 10 mg	34	1 (2,9)	na	
Placebo	36	2 (5,6)		
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	6 (8,6)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	6 (9,1)	na	
Placebo	69	6 (8,7)		
<u>Übelkeit</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	38	9 (23,7)	na	
Vortioxetin 10 mg	34	9 (26,5)	na	
Placebo	36	1 (2,8)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	23 (32,9)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	29 (43,9)	na	
Placebo	69	9 (13,0)		
<u>Diarrhö</u>				
<i>Männer</i>				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	38	4 (10,5)	na	
Vortioxetin 10 mg	34	3 (8,8)	na	
Placebo	36	1 (2,8)		
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	5 (7,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	4 (6,1)	na	
Placebo	69	4 (5,8)		
<u>Opstipation</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	38	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	34	0 (0,0)	na	
Placebo	36	0 (0,0)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	1 (1,4)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	3 (4,5)	na	
Placebo	69	1 (1,4)		
<u>Erbrechen</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	38	2 (5,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	34	3 (8,8)	na	na
Placebo	36	0 (0,0)		
<i>Frauen</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	70	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	6 (9,1)	na	
Placebo	69	1 (1,4)		
<u>Pruritus generalisiert</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	38	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	34	0 (0,0)	na	
Placebo	36	0 (0,0)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	3 (4,5)	na	
Placebo	69	0 (0,0)		
<u>Schläfrigkeit</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	38	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	34	1 (2,9)	na	
Placebo	36	0 (0,0)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	2 (2,9)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	2 (3,0)	na	
Placebo	69	2 (2,9)		
<u>Schlaflosigkeit</u>				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	38	1 (2,6)	na	
Vortioxetin 10 mg	34	1 (2,9)	na	
Placebo	36	1 (2,8)		
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	6 (8,6)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	5 (7,6)	na	
Placebo	69	4 (5,8)		
<u>Kopfschmerzen</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	38	9 (23,7)	na	
Vortioxetin 10 mg	34	4 (11,8)	na	
Placebo	36	6 (16,7)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	14 (20,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	21 (31,8)	na	
Placebo	69	20 (29,0)		
<u>Tremor</u>				
<i>Männer</i>				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	38	2 (5,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	34	0 (0,0)	na	
Placebo	36	2 (5,6)		
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	3 (4,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	0 (0,0)	na	
Placebo	69	1 (1,4)		
<u>Mundtrockenheit</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	38	3 (7,9)	na	
Vortioxetin 10 mg	34	3 (8,8)	na	
Placebo	36	1 (2,8)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	5 (7,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	5 (7,6)	na	
Placebo	69	6 (8,7)		
<u>vermehrtes Schwitzen</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	38	1 (2,6)	na	
Vortioxetin 10 mg	34	3 (8,8)	na	na
Placebo	36	0 (0,0)		
<i>Frauen</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	70	2 (2,9)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	7 (10,6)	na	
Placebo	69	2 (2,9)		
<u>Asthenie</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	38	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	34	0 (0,0)	na	
Placebo	36	0 (0,0)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	2 (3,0)	na	
Placebo	69	0 (0,0)		
11984A*				
<u>Appetit vermindert</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	53	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	51	1 (2,0)	na	na
Placebo	45	1 (2,2)		
<i>Frauen</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	104	2 (1,9)	na	
Vortioxetin 10 mg	100	0 (0,0)	na	
Placebo	103	1 (1,0)		
<u>Abnorme Träume</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	53	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	51	0 (0,0)	na	
Placebo	45	0 (0,0)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	104	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	100	0 (0,0)	na	
Placebo	103	1 (1,0)		
<u>Schwindel</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	53	1 (1,9)	na	
Vortioxetin 10 mg	51	5 (9,8)	na	
Placebo	45	2 (4,4)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	104	4 (3,8)	na	
Vortioxetin 10 mg	100	1 (1,0)	na	
Placebo	103	8 (7,8)		
<u>Übelkeit</u>				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	53	12 (22,6)	na	
Vortioxetin 10 mg	51	12 (23,5)	na	
Placebo	45	3 (6,7)		
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	104	14 (13,5)	na	
Vortioxetin 10 mg	100	21 (21,0)	na	
Placebo	103	10 (9,7)		
<u>Diarrhö</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	53	3 (5,7)	na	
Vortioxetin 10 mg	51	3 (5,9)	na	
Placebo	45	3 (6,7)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	104	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	100	5 (5,0)	na	
Placebo	103	7 (6,8)		
<u>Opstipation</u>				
<i>Männer</i>				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	53	1 (1,9)	na	
Vortioxetin 10 mg	51	1 (2,0)	na	
Placebo	45	0 (0,0)		
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	104	4 (3,8)	na	
Vortioxetin 10 mg	100	2 (2,0)	na	
Placebo	103	6 (5,8)		
<u>Erbrechen</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	53	3 (5,7)	na	
Vortioxetin 10 mg	51	2 (3,9)	na	
Placebo	45	2 (4,4)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	104	3 (2,9)	na	
Vortioxetin 10 mg	100	5 (5,0)	na	
Placebo	103	3 (2,9)		
<u>Pruritus generalisiert</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	53	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	51	0 (0,0)	na	na
Placebo	45	0 (0,0)		
<i>Frauen</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	104	2 (1,9)	na	
Vortioxetin 10 mg	100	3 (3,0)	na	
Placebo	103	0 (0,0)		
<u>Schläfrigkeit</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	53	2 (3,8)	na	
Vortioxetin 10 mg	51	5 (9,8)	na	
Placebo	45	3 (6,7)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	104	2 (1,9)	na	
Vortioxetin 10 mg	100	0 (0,0)	na	
Placebo	103	2 (1,9)		
<u>Schlaflosigkeit</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	53	3 (5,7)	na	
Vortioxetin 10 mg	51	0 (0,0)	na	
Placebo	45	1 (2,2)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	104	8 (7,7)	na	
Vortioxetin 10 mg	100	3 (3,0)	na	
Placebo	103	5 (4,9)		
<u>Kopfschmerzen</u>				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	53	4 (7,5)	na	
Vortioxetin 10 mg	51	4 (7,8)	na	
Placebo	45	8 (17,8)		
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	104	12 (11,5)	na	
Vortioxetin 10 mg	100	15 (15,0)	na	
Placebo	103	16 (15,5)		
<u>Tremor</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	53	2 (3,8)	na	
Vortioxetin 10 mg	51	0 (0,0)	na	
Placebo	45	0 (0,0)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	104	1 (1,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	100	0 (0,0)	na	
Placebo	103	1 (1,0)		
<u>Mundtrockenheit</u>				
<i>Männer</i>				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	53	5 (9,4)	na	
Vortioxetin 10 mg	51	3 (5,9)	na	
Placebo	45	4 (8,9)		
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	104	4 (3,8)	na	
Vortioxetin 10 mg	100	3 (3,0)	na	
Placebo	103	7 (6,8)		
<u>vermehrtes Schwitzen</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	53	2 (3,8)	na	
Vortioxetin 10 mg	51	1 (2,0)	na	
Placebo	45	0 (0,0)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	104	3 (2,9)	na	
Vortioxetin 10 mg	100	2 (2,0)	na	
Placebo	103	1 (1,0)		
<u>Asthenie</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	53	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	51	0 (0,0)	na	na
Placebo	45	0 (0,0)		
<i>Frauen</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	104	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	100	0 (0,0)	na	
Placebo	103	1 (1,0)		
12541A*				
<u>Appetit vermindert</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	49	5 (10,2)	na	
Placebo	55	0 (0,0)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	107	2 (1,9)	na	
Placebo	90	2 (2,2)		
<u>Abnorme Träume</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	49	0 (0,0)	na	
Placebo	55	0 (0,0)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	107	1 (0,9)	na	
Placebo	90	0 (0,0)		
<u>Schwindel</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	49	6 (12,2)	na	
Placebo	55	3 (5,5)		na
<i>Frauen</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	107	8 (7,5)	na	
Placebo	90	7 (7,8)		
<u>Übelkeit</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	49	7 (14,3)	na	
Placebo	55	5 (9,1)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	107	27 (25,2)	na	
Placebo	90	7 (7,8)		
<u>Diarrhö</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	49	4 (8,2)	na	
Placebo	55	4 (7,3)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	107	4 (3,7)	na	
Placebo	90	6 (6,7)		
<u>Opstipation</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	49	3 (6,1)	na	
Placebo	55	2 (3,6)		na
<i>Frauen</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	107	7 (6,5)	na	
Placebo	90	4 (4,4)		
<u>Erbrechen</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	49	1 (2,0)	na	
Placebo	55	0 (0,0)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	107	3 (2,8)	na	
Placebo	90	0 (0,0)		
<u>Pruritus generalisiert</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	49	1 (2,0)	na	
Placebo	55	0 (0,0)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	107	0 (0,0)	na	
Placebo	90	0 (0,0)		
<u>Schläfrigkeit</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	49	0 (0,0)	na	
Placebo	55	1 (1,8)		na
<i>Frauen</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	107	4 (3,7)	na	
Placebo	90	2 (2,2)		
<u>Schlaflosigkeit</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	49	1 (2,0)	na	
Placebo	55	2 (3,6)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	107	2 (1,9)	na	
Placebo	90	2 (2,2)		
<u>Kopfschmerzen</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	49	5 (10,2)	na	
Placebo	55	9 (16,4)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	107	13 (12,1)	na	
Placebo	90	16 (17,8)		
<u>Tremor</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	49	0 (0,0)	na	
Placebo	55	0 (0,0)		na
<i>Frauen</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	107	1 (0,9)	na	
Placebo	90	0 (0,0)		
<u>Mundtrockenheit</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	49	4 (8,2)	na	
Placebo	55	2 (3,6)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	107	6 (5,6)	na	
Placebo	90	5 (5,6)		
<u>vermehrtes Schwitzen</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	49	1 (2,0)	na	
Placebo	55	2 (3,6)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 5 mg	107	5 (4,7)	na	
Placebo	90	2 (2,2)		
<u>Asthenie</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 5 mg	49	1 (2,0)	na	
Placebo	55	1 (1,8)		na
<i>Frauen</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	107	3 (2,8)	na	
Placebo	90	1 (1,1)		
13267A*				
<u>Appetit vermindert</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 15 mg	54	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	60	0 (0,0)	na	
Placebo	48	0 (0,0)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 15 mg	97	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	91	5 (5,5)	na	
Placebo	110	0 (0,0)		
<u>Abnorme Träume</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 15 mg	54	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	60	0 (0,0)	na	
Placebo	48	0 (0,0)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 15 mg	97	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	91	0 (0,0)	na	
Placebo	110	1 (0,9)		
<u>Schwindel</u>				
<i>Männer</i>				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 15 mg	54	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	60	2 (3,3)	na	
Placebo	48	4 (8,3)		
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 15 mg	97	7 (7,2)	na	
Vortioxetin 20 mg	91	6 (6,6)	na	
Placebo	110	6 (5,5)		
<u>Übelkeit</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 15 mg	54	9 (16,7)	na	
Vortioxetin 20 mg	60	14 (23,3)	na	
Placebo	48	3 (6,3)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 15 mg	97	31 (32,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	91	34 (37,4)	na	
Placebo	110	13 (11,8)		
<u>Diarrhö</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 15 mg	54	5 (9,3)	na	
Vortioxetin 20 mg	60	4 (6,7)	na	na
Placebo	48	2 (4,2)		
<i>Frauen</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 15 mg	97	1 (1,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	91	7 (7,7)	na	
Placebo	110	4 (3,6)		
<u>Opstipation</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 15 mg	54	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	60	1 (1,7)	na	
Placebo	48	0 (0,0)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 15 mg	97	4 (4,1)	na	
Vortioxetin 20 mg	91	4 (4,4)	na	
Placebo	110	2 (1,8)		
<u>Erbrechen</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 15 mg	54	1 (1,9)	na	
Vortioxetin 20 mg	60	2 (3,3)	na	
Placebo	48	0 (0,0)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 15 mg	97	3 (3,1)	na	
Vortioxetin 20 mg	91	3 (3,3)	na	
Placebo	110	1 (0,9)		
<u>Pruritus generalisiert</u>				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 15 mg	54	1 (1,9)	na	
Vortioxetin 20 mg	60	1 (1,7)	na	
Placebo	48	1 (2,1)		
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 15 mg	97	4 (4,1)	na	
Vortioxetin 20 mg	91	2 (2,2)	na	
Placebo	110	0 (0,0)		
<u>Schläfrigkeit</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 15 mg	54	1 (1,9)	na	
Vortioxetin 20 mg	60	0 (0,0)	na	
Placebo	48	0 (0,0)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 15 mg	97	2 (2,1)	na	
Vortioxetin 20 mg	91	0 (0,0)	na	
Placebo	110	3 (2,7)		
<u>Schlaflosigkeit</u>				
<i>Männer</i>				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 15 mg	54	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	60	0 (0,0)	na	
Placebo	48	1 (2,1)		
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 15 mg	97	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	91	2 (2,2)	na	
Placebo	110	2 (1,8)		
<u>Kopfschmerzen</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 15 mg	54	6 (11,1)	na	
Vortioxetin 20 mg	60	8 (13,3)	na	
Placebo	48	0 (0,0)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 15 mg	97	10 (10,3)	na	
Vortioxetin 20 mg	91	11 (12,1)	na	
Placebo	110	12 (10,9)		
<u>Tremor</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 15 mg	54	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	60	2 (3,3)	na	na
Placebo	48	0 (0,0)		
<i>Frauen</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 15 mg	97	2 (2,1)	na	
Vortioxetin 20 mg	91	2 (2,2)	na	
Placebo	110	0 (0,0)		
<u>Mundtrockenheit</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 15 mg	54	1 (1,9)	na	
Vortioxetin 20 mg	60	5 (8,3)	na	
Placebo	48	1 (2,1)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 15 mg	97	4 (4,1)	na	
Vortioxetin 20 mg	91	4 (4,4)	na	
Placebo	110	4 (3,6)		
<u>vermehrtes Schwitzen</u>				
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 15 mg	54	2 (3,7)	na	
Vortioxetin 20 mg	60	0 (0,0)	na	
Placebo	48	0 (0,0)		na
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 15 mg	97	3 (3,1)	na	
Vortioxetin 20 mg	91	0 (0,0)	na	
Placebo	110	6 (5,5)		
<u>Asthenie</u>				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
<i>Männer</i>				
Vortioxetin 15 mg	54	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	60	0 (0,0)	na	
Placebo	48	0 (0,0)		
<i>Frauen</i>				
Vortioxetin 15 mg	97	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	91	0 (0,0)	na	
Placebo	110	1 (0,9)		
Daten basieren auf FAS, LOCF KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten. na = nicht angegeben FAS: <i>Full Analysis Set</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> * a priori geplante Subgruppenanalyse, ** Daten nach 6 Wochen				

In den Studien sind keine Interaktionstests zu dem Effektmodifikator Geschlecht für die Einzelnen Unerwünschten Ereignisse angegeben. Eine Effektmodifikation durch das Geschlecht kann nicht beurteilt werden.

4.3.1.3.2.10.2 Einzelne Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Alter – RCT

Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach *Alter* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) – 8 Wochen

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
11492A****				
<u>Appetit vermindert</u>				
<i>≤ 50</i>				
Vortioxetin 5 mg	74	1 (1,4)	na	
Vortioxetin 10 mg	70	0 (0,0)	na	
Placebo	77	1 (1,3)		na
<i>> 50</i>				
Vortioxetin 5 mg	34	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	30	0 (0,0)	na	
Placebo	28	0 (0,0)		
<u>Abnorme Träume</u>				
<i>≤ 50</i>				
Vortioxetin 5 mg	74	1 (1,4)	na	
Vortioxetin 10 mg	70	0 (0,0)	na	
Placebo	77	0 (0,0)		na
<i>> 50</i>				
Vortioxetin 5 mg	34	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	30	0 (0,0)	na	
Placebo	28	0 (0,0)		
<u>Schwindel</u>				
<i>≤ 50</i>				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	74	4 (5,4)	na	
Vortioxetin 10 mg	70	5 (7,1)	na	
Placebo	77	5 (6,5)		
> 50				
Vortioxetin 5 mg	34	3 (8,8)	na	
Vortioxetin 10 mg	30	2 (6,7)	na	
Placebo	28	3 (10,7)		
<u>Übelkeit</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 5 mg	74	24 (32,4)	na	
Vortioxetin 10 mg	70	27 (38,6)	na	
Placebo	77	9 (11,7)		na
> 50				
Vortioxetin 5 mg	34	8 (23,5)	na	
Vortioxetin 10 mg	30	11 (36,7)	na	
Placebo	28	1 (3,6)		
<u>Diarrhö</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 5 mg	74	5 (6,8)	na	
Vortioxetin 10 mg	70	7 (10,0)	na	na
Placebo	77	5 (6,5)		
> 50				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	34	4 (11,8)	na	
Vortioxetin 10 mg	30	0 (0,0)	na	
Placebo	28	0 (0,0)		
<u>Opstipation</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 5 mg	74	1 (1,4)	na	
Vortioxetin 10 mg	70	1 (1,4)	na	
Placebo	77	1 (1,3)		na
> 50				
Vortioxetin 5 mg	34	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	30	2 (6,7)	na	
Placebo	28	0 (0,0)		
<u>Erbrechen</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 5 mg	74	1 (1,4)	na	
Vortioxetin 10 mg	70	7 (10,0)	na	
Placebo	77	1 (1,3)		na
> 50				
Vortioxetin 5 mg	34	1 (2,9)	na	
Vortioxetin 10 mg	30	2 (6,7)	na	
Placebo	28	0 (0,0)		
<u>Pruritus generalisiert</u>				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
≤ 50				
Vortioxetin 5 mg	74	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	70	3 (4,3)	na	
Placebo	77	0 (0,0)		
> 50				
Vortioxetin 5 mg	34	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	30	0 (0,0)	na	
Placebo	28	0 (0,0)		
<u>Schläfrigkeit</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 5 mg	74	2 (2,7)	na	
Vortioxetin 10 mg	70	2 (2,9)	na	
Placebo	77	2 (2,6)		na
> 50				
Vortioxetin 5 mg	34	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	30	1 (3,3)	na	
Placebo	28	0 (0,0)		
<u>Schlaflosigkeit</u>				
≤ 50				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	74	6 (8,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	70	3 (4,3)	na	
Placebo	77	5 (6,5)		
> 50				
Vortioxetin 5 mg	34	1 (2,9)	na	
Vortioxetin 10 mg	30	3 (10,0)	na	
Placebo	28	0 (0,0)		
<u>Kopfschmerzen</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 5 mg	74	16 (21,6)	na	
Vortioxetin 10 mg	70	21 (30,0)	na	
Placebo	77	24 (31,2)		na
> 50				
Vortioxetin 5 mg	34	7 (20,6)	na	
Vortioxetin 10 mg	30	4 (13,3)	na	
Placebo	28	2 (7,1)		
<u>Tremor</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 5 mg	74	4 (5,4)	na	
Vortioxetin 10 mg	70	0 (0,0)	na	na
Placebo	77	3 (3,9)		
> 50				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	34	1 (2,9)	na	
Vortioxetin 10 mg	30	0 (0,0)	na	
Placebo	28	0 (0,0)		
<u>Mundtrockenheit</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 5 mg	74	5 (6,8)	na	
Vortioxetin 10 mg	70	7 (10,0)	na	
Placebo	77	5 (6,5)		na
> 50				
Vortioxetin 5 mg	34	3 (8,8)	na	
Vortioxetin 10 mg	30	1 (3,3)	na	
Placebo	28	2 (7,1)		
<u>vermehrtes Schwitzen</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 5 mg	74	2 (2,7)	na	
Vortioxetin 10 mg	70	7 (10,0)	na	
Placebo	77	1 (1,3)		na
> 50				
Vortioxetin 5 mg	34	1 (2,9)	na	
Vortioxetin 10 mg	30	3 (10,0)	na	
Placebo	28	1 (3,6)		
<u>Asthenie</u>				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
≤ 50				
Vortioxetin 5 mg	74	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	70	1 (1,4)	na	
Placebo	77	0 (0,0)		
> 50				
Vortioxetin 5 mg	34	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	30	1 (3,3)	na	
Placebo	28	0 (0,0)		
11984A*				
<u>Appetit vermindert</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 5 mg	94	2 (2,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	96	1 (1,0)	na	
Placebo	106	2 (1,9)		na
> 50				
Vortioxetin 5 mg	63	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	55	0 (0,0)	na	
Placebo	42	0 (0,0)		
<u>Abnorme Träume</u>				
≤ 50				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	94	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	96	0 (0,0)	na	
Placebo	106	1 (0,9)		
> 50				
Vortioxetin 5 mg	63	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	55	0 (0,0)	na	
Placebo	42	0 (0,0)		
<u>Schwindel</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 5 mg	94	4 (4,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	96	2 (2,1)	na	
Placebo	106	7 (6,6)		na
> 50				
Vortioxetin 5 mg	63	1 (1,6)	na	
Vortioxetin 10 mg	55	4 (7,3)	na	
Placebo	42	3 (7,1)		
<u>Übelkeit</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 5 mg	94	17 (18,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	96	25 (26,0)	na	na
Placebo	106	11 (10,4)		
> 50				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	63	9 (14,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	55	8 (14,5)	na	
Placebo	42	2 (4,8)		
<u>Diarrhö</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 5 mg	94	2 (2,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	96	5 (5,2)	na	
Placebo	106	7 (6,6)		na
> 50				
Vortioxetin 5 mg	63	1 (1,6)	na	
Vortioxetin 10 mg	55	3 (5,5)	na	
Placebo	42	3 (7,1)		
<u>Opstipation</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 5 mg	94	3 (3,2)	na	
Vortioxetin 10 mg	96	2 (2,1)	na	
Placebo	106	3 (2,8)		na
> 50				
Vortioxetin 5 mg	63	2 (3,2)	na	
Vortioxetin 10 mg	55	1 (1,8)	na	
Placebo	42	3 (7,1)		
<u>Erbrechen</u>				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
≤ 50				
Vortioxetin 5 mg	94	5 (5,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	96	3 (3,1)	na	
Placebo	106	4 (3,8)		
> 50				
Vortioxetin 5 mg	63	1 (1,6)	na	
Vortioxetin 10 mg	55	4 (7,3)	na	
Placebo	42	1 (2,4)		
<u>Pruritus generalisiert</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 5 mg	94	1 (1,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	96	3 (3,1)	na	
Placebo	106	0 (0,0)		na
> 50				
Vortioxetin 5 mg	63	1 (1,6)	na	
Vortioxetin 10 mg	55	0 (0,0)	na	
Placebo	42	0 (0,0)		
<u>Schläfrigkeit</u>				
≤ 50				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	94	1 (1,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	96	4 (4,2)	na	
Placebo	106	5 (4,7)		
> 50				
Vortioxetin 5 mg	63	3 (4,8)	na	
Vortioxetin 10 mg	55	1 (1,8)	na	
Placebo	42	0 (0,0)		
<u>Schlaflosigkeit</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 5 mg	94	7 (7,4)	na	
Vortioxetin 10 mg	96	2 (2,1)	na	
Placebo	106	3 (2,8)		na
> 50				
Vortioxetin 5 mg	63	4 (6,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	55	1 (1,8)	na	
Placebo	42	3 (7,1)		
<u>Kopfschmerzen</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 5 mg	94	10 (10,6)	na	
Vortioxetin 10 mg	96	12 (12,5)	na	na
Placebo	106	16 (15,1)		
> 50				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	63	6 (9,5)	na	
Vortioxetin 10 mg	55	7 (12,7)	na	
Placebo	42	8 (19,0)		
<u>Tremor</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 5 mg	94	2 (2,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	96	0 (0,0)	na	
Placebo	106	1 (0,9)		na
> 50				
Vortioxetin 5 mg	63	1 (1,6)	na	
Vortioxetin 10 mg	55	0 (0,0)	na	
Placebo	42	0 (0,0)		
<u>Mundtrockenheit</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 5 mg	94	6 (6,4)	na	
Vortioxetin 10 mg	96	4 (4,2)	na	
Placebo	106	7 (6,6)		na
> 50				
Vortioxetin 5 mg	63	3 (4,8)	na	
Vortioxetin 10 mg	55	2 (3,6)	na	
Placebo	42	4 (9,5)		
<u>vermehrtes Schwitzen</u>				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
≤ 50				
Vortioxetin 5 mg	94	5 (5,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	96	2 (2,1)	na	
Placebo	106	1 (0,9)		
> 50				
Vortioxetin 5 mg	63	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	55	1 (1,8)	na	
Placebo	42	0 (0,0)		
<u>Asthenie</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 5 mg	94	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	96	0 (0,0)	na	
Placebo	106	1 (0,9)		na
> 50				
Vortioxetin 5 mg	63	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	55	0 (0,0)	na	
Placebo	42	0 (0,0)		
12541A*				
<u>Appetit vermindert</u>				
≤ 75				
Vortioxetin 5 mg	135	5 (3,7)	na	
Placebo	124	2 (1,6)		na
> 75				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	21	2 (9,5)	na	
Placebo	21	0 (0,0)		
<u>Abnorme Träume</u>				
≤ 75				
Vortioxetin 5 mg	135	1 (0,7)	na	
Placebo	124	0 (0,0)		na
> 75				
Vortioxetin 5 mg	21	0 (0,0)	na	
Placebo	21	0 (0,0)		
<u>Schwindel</u>				
≤ 75				
Vortioxetin 5 mg	135	11 (8,1)	na	
Placebo	124	8 (6,5)		na
> 75				
Vortioxetin 5 mg	21	3 (14,3)	na	
Placebo	21	2 (9,5)		
<u>Übelkeit</u>				
≤ 75				
Vortioxetin 5 mg	135	30 (22,2)	na	
Placebo	124	11 (8,9)		na
> 75				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	21	4 (19,0)	na	
Placebo	21	1 (4,8)		
<u>Diarrhö</u>				
≤ 75				
Vortioxetin 5 mg	135	5 (3,7)	na	
Placebo	124	9 (7,3)		na
> 75				
Vortioxetin 5 mg	21	3 (14,3)	na	
Placebo	21	1 (4,8)		
<u>Opstipation</u>				
≤ 75				
Vortioxetin 5 mg	135	6 (4,4)	na	
Placebo	124	4 (3,2)		na
> 75				
Vortioxetin 5 mg	21	4 (19,0)	na	
Placebo	21	2 (9,5)		
<u>Erbrechen</u>				
≤ 75				
Vortioxetin 5 mg	135	4 (3,0)	na	
Placebo	124	0 (0,0)		na
> 75				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	21	0 (0,0)	na	
Placebo	21	0 (0,0)		
<u>Pruritus generalisiert</u>				
≤ 75				
Vortioxetin 5 mg	135	0 (0,0)	na	
Placebo	124	0 (0,0)		na
> 75				
Vortioxetin 5 mg	21	1 (4,8)	na	
Placebo	21	0 (0,0)		
<u>Schläfrigkeit</u>				
≤ 75				
Vortioxetin 5 mg	135	4 (3,0)	na	
Placebo	124	3 (2,4)		na
> 75				
Vortioxetin 5 mg	21	0 (0,0)	na	
Placebo	21	0 (0,0)		
<u>Schlaflosigkeit</u>				
≤ 75				
Vortioxetin 5 mg	135	2 (1,5)	na	
Placebo	124	3 (2,4)		na
> 75				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	21	1 (4,8)	na	
Placebo	21	1 (4,8)		
<u>Kopfschmerzen</u>				
≤ 75				
Vortioxetin 5 mg	135	15 (11,1)	na	
Placebo	124	22 (17,7)		na
> 75				
Vortioxetin 5 mg	21	3 (14,3)	na	
Placebo	21	3 (14,3)		
<u>Tremor</u>				
≤ 75				
Vortioxetin 5 mg	135	1 (0,7)	na	
Placebo	124	0 (0,0)		na
> 75				
Vortioxetin 5 mg	21	0 (0,0)	na	
Placebo	21	0 (0,0)		
<u>Mundtrockenheit</u>				
≤ 75				
Vortioxetin 5 mg	135	8 (5,9)	na	
Placebo	124	6 (4,8)		na
> 75				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	21	2 (9,5)	na	
Placebo	21	1 (4,8)		
<u>vermehrtes Schwitzen</u>				
≤ 75				
Vortioxetin 5 mg	135	6 (4,4)	na	
Placebo	124	4 (3,2)		na
> 75				
Vortioxetin 5 mg	21	0 (0,0)	na	
Placebo	21	0 (0,0)		
<u>Asthenie</u>				
≤ 75				
Vortioxetin 5 mg	135	4 (3,0)	na	
Placebo	124	2 (1,6)		na
> 75				
Vortioxetin 5 mg	21	0 (0,0)	na	
Placebo	21	0 (0,0)		
13267A*				
<u>Appetit vermindert</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 15 mg	82	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	95	4 (4,2)	na	na
Placebo	87	0 (0,0)		
> 50				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 15 mg	69	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	56	1 (1,8)	na	
Placebo	71	0 (0,0)		
<u>Abnorme Träume</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 15 mg	82	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	95	0 (0,0)	na	
Placebo	87	0 (0,0)		na
> 50				
Vortioxetin 15 mg	69	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	56	0 (0,0)	na	
Placebo	71	1 (1,4)		
<u>Schwindel</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 15 mg	82	3 (3,7)	na	
Vortioxetin 20 mg	95	8 (8,4)	na	
Placebo	87	7 (8,0)		na
> 50				
Vortioxetin 15 mg	69	4 (5,8)	na	
Vortioxetin 20 mg	56	0 (0,0)	na	
Placebo	71	3 (4,2)		
<u>Übelkeit</u>				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
≤ 50				
Vortioxetin 15 mg	82	20 (24,4)	na	
Vortioxetin 20 mg	95	29 (30,5)	na	
Placebo	87	8 (9,2)		
> 50				
Vortioxetin 15 mg	69	20 (29,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	56	19 (33,9)	na	
Placebo	71	8 (11,3)		
<u>Diarrhö</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 15 mg	82	2 (2,4)	na	
Vortioxetin 20 mg	95	6 (6,3)	na	
Placebo	87	1 (1,1)		na
> 50				
Vortioxetin 15 mg	69	4 (5,8)	na	
Vortioxetin 20 mg	56	5 (8,9)	na	
Placebo	71	5 (7,0)		
<u>Opstipation</u>				
≤ 50				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 15 mg	82	1 (1,2)	na	
Vortioxetin 20 mg	95	2 (2,1)	na	
Placebo	87	1 (1,1)		
> 50				
Vortioxetin 15 mg	69	3 (4,3)	na	
Vortioxetin 20 mg	56	3 (5,4)	na	
Placebo	71	1 (1,4)		
<u>Erbrechen</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 15 mg	82	2 (2,4)	na	
Vortioxetin 20 mg	95	2 (2,1)	na	
Placebo	87	0 (0,0)		na
> 50				
Vortioxetin 15 mg	69	2 (2,9)	na	
Vortioxetin 20 mg	56	3 (5,4)	na	
Placebo	71	1 (1,4)		
<u>Pruritus generalisiert</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 15 mg	82	3 (3,7)	na	
Vortioxetin 20 mg	95	2 (2,1)	na	na
Placebo	87	0 (0,0)		
> 50				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 15 mg	69	2 (2,9)	na	
Vortioxetin 20 mg	56	1 (1,8)	na	
Placebo	71	1 (1,4)		
<u>Schläfrigkeit</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 15 mg	82	2 (2,4)	na	
Vortioxetin 20 mg	95	0 (0,0)	na	
Placebo	87	3 (3,4)		na
> 50				
Vortioxetin 15 mg	69	1 (1,4)	na	
Vortioxetin 20 mg	56	0 (0,0)	na	
Placebo	71	0 (0,0)		
<u>Schlaflosigkeit</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 15 mg	82	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	95	1 (1,1)	na	
Placebo	87	2 (2,3)		na
> 50				
Vortioxetin 15 mg	69	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	56	1 (1,8)	na	
Placebo	71	1 (1,4)		
<u>Kopfschmerzen</u>				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
≤ 50				
Vortioxetin 15 mg	82	10 (12,2)	na	
Vortioxetin 20 mg	95	13 (13,7)	na	
Placebo	87	7 (8,0)		
> 50				
Vortioxetin 15 mg	69	6 (8,7)	na	
Vortioxetin 20 mg	56	6 (10,7)	na	
Placebo	71	5 (7,0)		
<u>Tremor</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 15 mg	82	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	95	2 (2,1)	na	
Placebo	87	0 (0,0)		na
> 50				
Vortioxetin 15 mg	69	2 (2,9)	na	
Vortioxetin 20 mg	56	2 (3,6)	na	
Placebo	71	0 (0,0)		
<u>Mundtrockenheit</u>				
≤ 50				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 15 mg	82	2 (2,4)	na	
Vortioxetin 20 mg	95	7 (7,4)	na	
Placebo	87	3 (3,4)		
> 50				
Vortioxetin 15 mg	69	3 (4,3)	na	
Vortioxetin 20 mg	56	2 (3,6)	na	
Placebo	71	2 (2,8)		
<u>vermehrtes Schwitzen</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 15 mg	82	3 (3,7)	na	
Vortioxetin 20 mg	95	0 (0,0)	na	
Placebo	87	4 (4,6)		na
> 50				
Vortioxetin 15 mg	69	2 (2,9)	na	
Vortioxetin 20 mg	56	0 (0,0)	na	
Placebo	71	2 (2,8)		
<u>Asthenie</u>				
≤ 50				
Vortioxetin 15 mg	82	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	95	0 (0,0)	na	na
Placebo	87	0 (0,0)		
> 50				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 15 mg	69	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	56	0 (0,0)	na	
Placebo	71	1 (1,4)		

Daten basieren auf FAS, LOCF
KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten.
na = nicht angegeben
FAS: *Full Analysis Set*, LOCF: *Last Observation Carried Forward*
* a priori geplante Subgruppenanalyse, ** Daten nach 6 Wochen

In den Studien sind keine Interaktionstests zu dem Effektmodifikator Alter für die Einzelnen Unerwünschten Ereignisse angegeben. Eine Effektmodifikation durch das Alter kann nicht beurteilt werden.

4.3.1.3.2.10.3 Stratifizierung nach Schweregrad der Erkrankung

In den Studien wurden keine Ergebnisse zu Einzelnen Unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach dem Schweregrad der Erkrankung berichtet.

4.3.1.3.2.10.4 Stratifizierung nach Regionen bzw. Ländern

In den Studien wurden keine Ergebnisse zu Einzelnen Unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach dem Regionen bzw. Ländern berichtet.

4.3.1.3.2.10.5 Einzelne Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach sonstigen a priori geplanten Parameter

Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach *Körpermasseindex* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) – 8 Wochen

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
11984A*				
<u>Appetit vermindert</u>				
< 25				
Vortioxetin 5 mg	86	2 (2,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	80	1 (1,3)	na	
Placebo	90	1 (1,1)		
25-30				
Vortioxetin 5 mg	45	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	45	0 (0,0)	na	na
Placebo	34	1 (2,9)		
> 30				
Vortioxetin 5 mg	26	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	26	0 (0,0)	na	
Placebo	24	0 (0,0)		
<u>Abnorme Träume</u>				
< 25				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	86	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	80	0 (0,0)	na	
Placebo	90	0 (0,0)		
<i>25-30</i>				
Vortioxetin 5 mg	45	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	45	0 (0,0)	na	
Placebo	34	1 (2,9)		
<i>> 30</i>				
Vortioxetin 5 mg	26	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	26	0 (0,0)	na	
Placebo	24	0 (0,0)		
<u>Schwindel</u>				
<i>< 25</i>				
Vortioxetin 5 mg	86	2 (2,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	80	1 (1,3)	na	
Placebo	90	6 (6,7)		
<i>25-30</i>				
Vortioxetin 5 mg	45	1 (2,2)	na	
Vortioxetin 10 mg	45	4 (8,9)	na	
Placebo	34	3 (8,8)		na
<i>> 30</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	26	2 (7,7)	na	
Vortioxetin 10 mg	26	1 (3,8)	na	
Placebo	24	1 (4,2)		
<u>Übelkeit</u>				
< 25				
Vortioxetin 5 mg	86	14 (16,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	80	15 (18,8)	na	
Placebo	90	10 (11,1)		
25-30				
Vortioxetin 5 mg	45	7 (15,6)	na	
Vortioxetin 10 mg	45	11 (24,4)	na	na
Placebo	34	2 (5,9)		
> 30				
Vortioxetin 5 mg	26	5 (19,2)	na	
Vortioxetin 10 mg	26	7 (26,9)	na	
Placebo	24	1 (4,2)		
<u>Diarrhö</u>				
< 25				
Vortioxetin 5 mg	86	1 (1,2)	na	
Vortioxetin 10 mg	80	2 (2,5)	na	na
Placebo	90	6 (6,7)		
25-30				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	45	2 (4,4)	na	
Vortioxetin 10 mg	45	3 (6,7)	na	
Placebo	34	1 (2,9)		
> 30				
Vortioxetin 5 mg	26	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	26	3 (11,5)	na	
Placebo	24	3 (12,5)		
<u>Opstipation</u>				
< 25				
Vortioxetin 5 mg	86	2 (2,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	80	1 (1,3)	na	
Placebo	90	3 (3,3)		
25-30				
Vortioxetin 5 mg	45	1 (2,2)	na	
Vortioxetin 10 mg	45	1 (2,2)	na	na
Placebo	34	0 (0,0)		
> 30				
Vortioxetin 5 mg	26	2 (7,7)	na	
Vortioxetin 10 mg	26	1 (3,8)	na	
Placebo	24	3 (12,5)		
<u>Erbrechen</u>				
< 25				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	86	3 (3,5)	na	
Vortioxetin 10 mg	80	4 (5,0)	na	
Placebo	90	3 (3,3)		
<i>25-30</i>				
Vortioxetin 5 mg	45	2 (4,4)	na	
Vortioxetin 10 mg	45	3 (6,7)	na	
Placebo	34	0 (0,0)		
<i>> 30</i>				
Vortioxetin 5 mg	26	1 (3,8)	na	
Vortioxetin 10 mg	26	0 (0,0)	na	
Placebo	24	2 (8,3)		
<u>Pruritus generalisiert</u>				
<i>< 25</i>				
Vortioxetin 5 mg	86	2 (2,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	80	1 (1,3)	na	
Placebo	90	0 (0,0)		
<i>25-30</i>				
Vortioxetin 5 mg	45	0 (0,0)	na	na
Vortioxetin 10 mg	45	1 (2,2)	na	
Placebo	34	0 (0,0)		
<i>> 30</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	26	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	26	1 (3,8)	na	
Placebo	24	0 (0,0)		
<u>Schläfrigkeit</u>				
< 25				
Vortioxetin 5 mg	86	1 (1,2)	na	
Vortioxetin 10 mg	80	1 (1,3)	na	
Placebo	90	4 (4,4)		
25-30				
Vortioxetin 5 mg	45	1 (2,2)	na	
Vortioxetin 10 mg	45	2 (4,4)	na	na
Placebo	34	1 (2,9)		
> 30				
Vortioxetin 5 mg	26	2 (7,7)	na	
Vortioxetin 10 mg	26	2 (7,7)	na	
Placebo	24	0 (0,0)		
<u>Schlaflosigkeit</u>				
< 25				
Vortioxetin 5 mg	86	3 (3,5)	na	
Vortioxetin 10 mg	80	1 (1,3)	na	na
Placebo	90	2 (2,2)		
25-30				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	45	5 (11,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	45	2 (4,4)	na	
Placebo	34	2 (5,9)		
> 30				
Vortioxetin 5 mg	26	3 (11,5)	na	
Vortioxetin 10 mg	26	0 (0,0)	na	
Placebo	24	2 (8,3)		
<u>Kopfschmerzen</u>				
< 25				
Vortioxetin 5 mg	86	6 (7,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	80	8 (10,0)	na	
Placebo	90	9 (10,0)		
25-30				
Vortioxetin 5 mg	45	4 (8,9)	na	
Vortioxetin 10 mg	45	7 (15,6)	na	na
Placebo	34	8 (23,5)		
> 30				
Vortioxetin 5 mg	26	6 (23,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	26	4 (15,4)	na	
Placebo	24	7 (29,2)		
<u>Tremor</u>				
< 25				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	86	3 (3,5)	na	
Vortioxetin 10 mg	80	0 (0,0)	na	
Placebo	90	0 (0,0)		
<i>25-30</i>				
Vortioxetin 5 mg	45	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	45	0 (0,0)	na	
Placebo	34	1 (2,9)		
<i>> 30</i>				
Vortioxetin 5 mg	26	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	26	0 (0,0)	na	
Placebo	24	0 (0,0)		
<u>Mundtrockenheit</u>				
<i>< 25</i>				
Vortioxetin 5 mg	86	7 (8,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	80	3 (3,8)	na	
Placebo	90	7 (7,8)		
<i>25-30</i>				
Vortioxetin 5 mg	45	2 (4,4)	na	
Vortioxetin 10 mg	45	3 (6,7)	na	
Placebo	34	3 (8,8)		na
<i>> 30</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	26	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	26	0 (0,0)	na	
Placebo	24	1 (4,2)		
<u>vermehrtes Schwitzen</u>				
< 25				
Vortioxetin 5 mg	86	4 (4,7)	na	
Vortioxetin 10 mg	80	2 (2,5)	na	
Placebo	90	0 (0,0)		
25-30				
Vortioxetin 5 mg	45	1 (2,2)	na	
Vortioxetin 10 mg	45	1 (2,2)	na	na
Placebo	34	0 (0,0)		
> 30				
Vortioxetin 5 mg	26	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	26	0 (0,0)	na	
Placebo	24	1 (4,2)		
<u>Asthenie</u>				
< 25				
Vortioxetin 5 mg	86	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	80	0 (0,0)	na	na
Placebo	90	1 (1,1)		
25-30				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	45	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	45	0 (0,0)	na	
Placebo	34	0 (0,0)		
> 30				
Vortioxetin 5 mg	26	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	26	0 (0,0)	na	
Placebo	24	0 (0,0)		
12541A*				
<u>Appetit vermindert</u>				
≤ 25				
Vortioxetin 5 mg	57	3 (5,3)	na	
Placebo	44	0 (0,0)		na
> 25				
Vortioxetin 5 mg	99	4 (4,0)	na	
Placebo	101	2 (2,0)		
<u>Abnorme Träume</u>				
≤ 25				
Vortioxetin 5 mg	57	0 (0,0)	na	
Placebo	44	0 (0,0)		na
> 25				
Vortioxetin 5 mg	99	1 (1,0)	na	
Placebo	101	0 (0,0)		
<u>Schwindel</u>				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
≤ 25				
Vortioxetin 5 mg	57	4 (7,0)	na	
Placebo	44	2 (4,5)		
> 25				
Vortioxetin 5 mg	99	10 (10,1)	na	
Placebo	101	8 (7,9)		
<u>Übelkeit</u>				
≤ 25				
Vortioxetin 5 mg	57	15 (26,3)	na	
Placebo	44	2 (4,5)		na
> 25				
Vortioxetin 5 mg	99	19 (19,2)	na	
Placebo	101	10 (9,9)		
<u>Diarrhö</u>				
≤ 25				
Vortioxetin 5 mg	57	3 (5,3)	na	
Placebo	44	2 (4,5)		na
> 25				
Vortioxetin 5 mg	99	5 (5,1)	na	
Placebo	101	8 (7,9)		
<u>Opstipation</u>				
≤ 25				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	57	4 (7,0)	na	
Placebo	44	3 (6,8)		
> 25				
Vortioxetin 5 mg	99	6 (6,1)	na	
Placebo	101	3 (3,0)		
<u>Erbrechen</u>				
≤ 25				
Vortioxetin 5 mg	57	2 (3,5)	na	
Placebo	44	0 (0,0)		na
> 25				
Vortioxetin 5 mg	99	2 (2,0)	na	
Placebo	101	0 (0,0)		
<u>Pruritus generalisiert</u>				
≤ 25				
Vortioxetin 5 mg	57	0 (0,0)	na	
Placebo	44	0 (0,0)		na
> 25				
Vortioxetin 5 mg	99	1 (1,0)	na	
Placebo	101	0 (0,0)		
<u>Schläfrigkeit</u>				
≤ 25				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	57	0 (0,0)	na	
Placebo	44	0 (0,0)		
> 25				
Vortioxetin 5 mg	99	4 (4,0)	na	
Placebo	101	3 (3,0)		
<u>Schlaflosigkeit</u>				
≤ 25				
Vortioxetin 5 mg	57	1 (1,8)	na	
Placebo	44	1 (2,3)		na
> 25				
Vortioxetin 5 mg	99	2 (2,0)	na	
Placebo	101	3 (3,0)		
<u>Kopfschmerzen</u>				
≤ 25				
Vortioxetin 5 mg	57	7 (12,3)	na	
Placebo	44	4 (9,1)		na
> 25				
Vortioxetin 5 mg	99	11 (11,1)	na	
Placebo	101	21 (20,8)		
<u>Tremor</u>				
≤ 25				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	57	1 (1,8)	na	
Placebo	44	0 (0,0)		
> 25				
Vortioxetin 5 mg	99	0 (0,0)	na	
Placebo	101	0 (0,0)		
<u>Mundtrockenheit</u>				
≤ 25				
Vortioxetin 5 mg	57	4 (7,0)	na	
Placebo	44	3 (6,8)		na
> 25				
Vortioxetin 5 mg	99	6 (6,1)	na	
Placebo	101	4 (4,0)		
<u>vermehrtes Schwitzen</u>				
≤ 25				
Vortioxetin 5 mg	57	3 (5,3)	na	
Placebo	44	1 (2,3)		na
> 25				
Vortioxetin 5 mg	99	3 (3,0)	na	
Placebo	101	3 (3,0)		
<u>Asthenie</u>				
≤ 25				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	57	3 (5,3)	na	
Placebo	44	0 (0,0)		
> 25				
Vortioxetin 5 mg	99	1 (1,0)	na	
Placebo	101	2 (2,0)		
13267A*				
<u>Appetit vermindert</u>				
≤ 25				
Vortioxetin 15 mg	74	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	75	3 (4,0)	na	
Placebo	68	0 (0,0)		na
> 25				
Vortioxetin 15 mg	77	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	76	2 (2,6)	na	
Placebo	90	0 (0,0)		
<u>Abnorme Träume</u>				
≤ 25				
Vortioxetin 15 mg	74	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	75	0 (0,0)	na	na
Placebo	68	1 (1,5)		
> 25				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 15 mg	77	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	76	0 (0,0)	na	
Placebo	90	0 (0,0)		
<u>Schwindel</u>				
≤ 25				
Vortioxetin 15 mg	74	2 (2,7)	na	
Vortioxetin 20 mg	75	5 (6,7)	na	
Placebo	68	5 (7,4)		na
> 25				
Vortioxetin 15 mg	77	5 (6,5)	na	
Vortioxetin 20 mg	76	3 (3,9)	na	
Placebo	90	5 (5,6)		
<u>Übelkeit</u>				
≤ 25				
Vortioxetin 15 mg	74	21 (28,4)	na	
Vortioxetin 20 mg	75	28 (37,3)	na	
Placebo	68	5 (7,4)		na
> 25				
Vortioxetin 15 mg	77	19 (24,7)	na	
Vortioxetin 20 mg	76	20 (26,3)	na	
Placebo	90	11 (12,2)		
<u>Diarrhö</u>				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
≤ 25				
Vortioxetin 15 mg	74	4 (5,4)	na	
Vortioxetin 20 mg	75	4 (5,3)	na	
Placebo	68	1 (1,5)		
> 25				
Vortioxetin 15 mg	77	2 (2,6)	na	
Vortioxetin 20 mg	76	7 (9,2)	na	
Placebo	90	5 (5,6)		
<u>Opstipation</u>				
≤ 25				
Vortioxetin 15 mg	74	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	75	4 (5,3)	na	
Placebo	68	0 (0,0)		na
> 25				
Vortioxetin 15 mg	77	4 (5,2)	na	
Vortioxetin 20 mg	76	1 (1,3)	na	
Placebo	90	2 (2,2)		
<u>Erbrechen</u>				
≤ 25				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 15 mg	74	2 (2,7)	na	
Vortioxetin 20 mg	75	3 (4,0)	na	
Placebo	68	0 (0,0)		
> 25				
Vortioxetin 15 mg	77	2 (2,6)	na	
Vortioxetin 20 mg	76	2 (2,6)	na	
Placebo	90	1 (1,1)		
<u>Pruritus generalisiert</u>				
≤ 25				
Vortioxetin 15 mg	74	2 (2,7)	na	
Vortioxetin 20 mg	75	2 (2,7)	na	
Placebo	68	0 (0,0)		na
> 25				
Vortioxetin 15 mg	77	3 (3,9)	na	
Vortioxetin 20 mg	76	1 (1,3)	na	
Placebo	90	1 (1,1)		
<u>Schläfrigkeit</u>				
≤ 25				
Vortioxetin 15 mg	74	2 (2,7)	na	
Vortioxetin 20 mg	75	0 (0,0)	na	na
Placebo	68	1 (1,5)		
> 25				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 15 mg	77	1 (1,3)	na	
Vortioxetin 20 mg	76	0 (0,0)	na	
Placebo	90	2 (2,2)		
<u>Schlaflosigkeit</u>				
≤ 25				
Vortioxetin 15 mg	74	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	75	1 (1,3)	na	
Placebo	68	1 (1,5)		na
> 25				
Vortioxetin 15 mg	77	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	76	1 (1,3)	na	
Placebo	90	2 (2,2)		
<u>Kopfschmerzen</u>				
≤ 25				
Vortioxetin 15 mg	74	8 (10,8)	na	
Vortioxetin 20 mg	75	9 (12,0)	na	
Placebo	68	6 (8,8)		na
> 25				
Vortioxetin 15 mg	77	8 (10,4)	na	
Vortioxetin 20 mg	76	10 (13,2)	na	
Placebo	90	6 (6,7)		
<u>Tremor</u>				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
≤ 25				
Vortioxetin 15 mg	74	1 (1,4)	na	
Vortioxetin 20 mg	75	2 (2,7)	na	
Placebo	68	0 (0,0)		
> 25				
Vortioxetin 15 mg	77	1 (1,3)	na	
Vortioxetin 20 mg	76	2 (2,6)	na	
Placebo	90	0 (0,0)		
<u>Mundtrockenheit</u>				
≤ 25				
Vortioxetin 15 mg	74	2 (2,7)	na	
Vortioxetin 20 mg	75	4 (5,3)	na	
Placebo	68	2 (2,9)		na
> 25				
Vortioxetin 15 mg	77	3 (3,9)	na	
Vortioxetin 20 mg	76	5 (6,6)	na	
Placebo	90	3 (3,3)		
<u>vermehrtes Schwitzen</u>				
≤ 25				
				na

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 15 mg	74	2 (2,7)	na	
Vortioxetin 20 mg	75	0 (0,0)	na	
Placebo	68	1 (1,5)		
> 25				
Vortioxetin 15 mg	77	3 (3,9)	na	
Vortioxetin 20 mg	76	0 (0,0)	na	
Placebo	90	5 (5,6)		
<u>Asthenie</u>				
≤ 25				
Vortioxetin 15 mg	74	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	75	0 (0,0)	na	
Placebo	68	0 (0,0)		na
> 25				
Vortioxetin 15 mg	77	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 20 mg	76	0 (0,0)	na	
Placebo	90	1 (1,1)		
Daten basieren auf FAS, LOCF				
KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten.				
na = nicht angegeben				
FAS: <i>Full Analysis Set</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>				
* a priori geplante Subgruppenanalyse, ** Daten nach 6 Wochen				

Es liegen keine Interaktionstests für die Subgruppe nach Körpermasseindex vor. Eine Effektmodifikation durch den Körpermasseindex kann nicht beurteilt werden.

Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach *Anzahl der Tage seit Start der letzten Menstruation vor der ersten Einnahme der Medikation* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) – 8 Wochen

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
11492A****				
<u>Appetit vermindert</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	1	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	1	0 (0,0)	na	
Placebo	0	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	7	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	8	0 (0,0)	na	na
Placebo	6	0 (0,0)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	9	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	0 (0,0)	na	
Placebo	12	0 (0,0)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	14	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	11	0 (0,0)	na	
Placebo	18	0 (0,0)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	1 (1,4)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	0 (0,0)	na	
Placebo	69	1 (1,4)		
<u>Abnorme Träume</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	1	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	1	0 (0,0)	na	
Placebo	0	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	7	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	8	0 (0,0)	na	na
Placebo	6	0 (0,0)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	9	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	0 (0,0)	na	
Placebo	12	0 (0,0)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	14	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	11	0 (0,0)	na	
Placebo	18	0 (0,0)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	1 (1,4)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	0 (0,0)	na	
Placebo	69	0 (0,0)		
<u>Schwindel</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	1	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	1	0 (0,0)	na	
Placebo	0	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	7	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	8	1 (12,5)	na	na
Placebo	6	0 (0,0)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	9	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	2 (16,7)	na	
Placebo	12	1 (8,3)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	14	3 (21,4)	na	
Vortioxetin 10 mg	11	0 (0,0)	na	
Placebo	18	3 (16,7)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	6 (8,6)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	6 (9,1)	na	
Placebo	69	6 (8,7)		
<u>Übelkeit</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	1	1 (100,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	1	1 (100,0)	na	
Placebo	0	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	7	1 (14,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	8	3 (37,5)	na	na
Placebo	6	2 (33,3)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	9	2 (22,2)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	6 (50,0)	na	
Placebo	12	1 (8,3)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	14	8 (57,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	11	4 (36,4)	na	
Placebo	18	3 (16,7)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	23 (32,9)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	29 (43,9)	na	
Placebo	69	9 (13,0)		
<u>Diarrhö</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	1	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	1	0 (0,0)	na	
Placebo	0	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	7	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	8	0 (0,0)	na	na
Placebo	6	0 (0,0)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	9	1 (11,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	1 (8,3)	na	
Placebo	12	0 (0,0)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	14	1 (7,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	11	1 (9,1)	na	
Placebo	18	0 (0,0)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	5 (7,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	4 (6,1)	na	
Placebo	69	4 (5,8)		
<u>Opstipation</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	1	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	1	0 (0,0)	na	
Placebo	0	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	7	1 (14,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	8	0 (0,0)	na	na
Placebo	6	0 (0,0)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	9	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	0 (0,0)	na	
Placebo	12	1 (8,3)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	14	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	11	0 (0,0)	na	
Placebo	18	0 (0,0)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	1 (1,4)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	3 (4,5)	na	
Placebo	69	1 (1,4)		
<u>Erbrechen</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	1	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	1	1 (100,0)	na	
Placebo	0	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	7	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	8	0 (0,0)	na	na
Placebo	6	0 (0,0)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	9	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	1 (8,3)	na	
Placebo	12	0 (0,0)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	14	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	11	2 (18,2)	na	
Placebo	18	1 (5,6)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	6 (9,1)	na	
Placebo	69	1 (1,4)		
<u>Pruritus generalisiert</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	1	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	1	0 (0,0)	na	
Placebo	0	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	7	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	8	1 (12,5)	na	na
Placebo	6	0 (0,0)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	9	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	1 (8,3)	na	
Placebo	12	0 (0,0)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	14	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	11	1 (9,1)	na	
Placebo	18	0 (0,0)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	3 (4,5)	na	
Placebo	69	0 (0,0)		
<u>Schläfrigkeit</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	1	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	1	0 (0,0)	na	
Placebo	0	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	7	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	8	0 (0,0)	na	na
Placebo	6	0 (0,0)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	9	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	0 (0,0)	na	
Placebo	12	0 (0,0)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	14	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	11	1 (9,1)	na	
Placebo	18	1 (5,6)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	2 (2,9)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	2 (3,0)	na	
Placebo	69	2 (2,9)		
<u>Schlaflosigkeit</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	1	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	1	0 (0,0)	na	
Placebo	0	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	7	2 (28,6)	na	
Vortioxetin 10 mg	8	0 (0,0)	na	na
Placebo	6	1 (16,7)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	9	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	2 (16,7)	na	
Placebo	12	0 (0,0)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	14	1 (7,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	11	0 (0,0)	na	
Placebo	18	2 (11,1)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	6 (8,6)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	5 (7,6)	na	
Placebo	69	4 (5,8)		
<u>Kopfschmerzen</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	1	1 (100,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	1	0 (0,0)	na	
Placebo	0	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	7	1 (14,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	8	2 (25,0)	na	na
Placebo	6	4 (66,7)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	9	4 (44,4)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	4 (33,3)	na	
Placebo	12	2 (16,7)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	14	2 (14,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	11	6 (54,5)	na	
Placebo	18	6 (33,3)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	14 (20,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	21 (31,8)	na	
Placebo	69	20 (29,0)		
<u>Tremor</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	1	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	1	0 (0,0)	na	
Placebo	0	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	7	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	8	0 (0,0)	na	na
Placebo	6	0 (0,0)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	9	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	0 (0,0)	na	
Placebo	12	1 (8,3)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	14	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	11	1 (7,1)	na	
Placebo	18	0 (0,0)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	3 (4,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	0 (0,0)	na	
Placebo	69	1 (1,4)		
<u>Mundtrockenheit</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	1	1 (100,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	1	0 (0,0)	na	
Placebo	0	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	7	1 (14,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	8	0 (0,0)	na	na
Placebo	6	1 (16,7)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	9	1 (11,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	2 (16,7)	na	
Placebo	12	0 (0,0)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	14	1 (7,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	11	1 (9,1)	na	
Placebo	18	2 (11,1)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	5 (7,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	5 (7,6)	na	
Placebo	69	6 (8,7)		
<u>vermehrtes Schwitzen</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	1	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	1	0 (0,0)	na	
Placebo	0	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	7	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	8	1 (12,5)	na	na
Placebo	6	0 (0,0)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	9	1 (11,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	2 (16,7)	na	
Placebo	12	0 (0,0)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	14	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	11	0 (0,0)	na	
Placebo	18	1 (5,6)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	2 (2,9)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	7 (10,6)	na	
Placebo	69	2 (2,9)		
<u>Asthenie</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	1	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	1	0 (0,0)	na	
Placebo	0	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	7	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	8	0 (0,0)	na	na
Placebo	6	0 (0,0)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	9	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	0 (0,0)	na	
Placebo	12	0 (0,0)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	14	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	11	1 (9,1)	na	
Placebo	18	0 (0,0)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	70	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	66	2 (3,0)	na	
Placebo	69	0 (0,0)		
11984A*				
<u>Appetit vermindert</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	2 (14,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	9	0 (0,0)	na	
Placebo	11	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	20	0 (0,0)	na	na
Placebo	14	1 (7,1)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	12	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	0 (0,0)	na	
Placebo	15	0 (0,0)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	12	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	10	0 (0,0)	na	
Placebo	19	0 (0,0)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	4	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	5	0 (0,0)	na	
Placebo	5	0 (0,0)		
<u>Abnorme Träume</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	9	0 (0,0)	na	
Placebo	11	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	20	0 (0,0)	na	na
Placebo	14	0 (0,0)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	12	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	0 (0,0)	na	
Placebo	15	0 (0,0)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	12	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	10	0 (0,0)	na	
Placebo	19	1 (5,3)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	4	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	5	0 (0,0)	na	
Placebo	5	0 (0,0)		
<u>Schwindel</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	2 (14,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	9	0 (0,0)	na	
Placebo	11	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	1 (7,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	20	0 (0,0)	na	na
Placebo	14	4 (28,6)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	12	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	0 (0,0)	na	
Placebo	15	0 (0,0)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	12	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	10	0 (0,0)	na	
Placebo	19	1 (5,3)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	4	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	5	0 (0,0)	na	
Placebo	5	0 (0,0)		
<u>Übelkeit</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	5 (35,7)	na	
Vortioxetin 10 mg	9	2 (22,2)	na	
Placebo	11	1 (9,1)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	1 (7,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	20	6 (30,0)	na	na
Placebo	14	2 (14,3)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	12	2 (16,7)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	1 (8,3)	na	
Placebo	15	1 (6,7)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	12	2 (16,7)	na	
Vortioxetin 10 mg	10	4 (40,0)	na	
Placebo	19	3 (15,8)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	4	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	5	1 (20,0)	na	
Placebo	5	1 (20,0)		
<u>Diarrhö</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	9	0 (0,0)	na	
Placebo	11	1 (9,1)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	20	0 (0,0)	na	na
Placebo	14	0 (0,0)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	12	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	2 (16,7)	na	
Placebo	15	0 (0,0)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	12	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	10	0 (0,0)	na	
Placebo	19	3 (15,8)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	4	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	5	0 (0,0)	na	
Placebo	5	1 (20,0)		
<u>Opstipation</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	1 (7,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	9	0 (0,0)	na	
Placebo	11	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	1 (7,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	20	1 (5,0)	na	na
Placebo	14	0 (0,0)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	12	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	0 (0,0)	na	
Placebo	15	2 (13,3)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	12	1 (8,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	10	1 (10,0)	na	
Placebo	19	2 (10,5)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	4	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	5	0 (0,0)	na	
Placebo	5	0 (0,0)		
<u>Erbrechen</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	9	0 (0,0)	na	
Placebo	11	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	1 (7,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	20	3 (15,0)	na	na
Placebo	14	1 (7,1)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	12	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	0 (0,0)	na	
Placebo	15	0 (0,0)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	12	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	10	0 (0,0)	na	
Placebo	19	0 (0,0)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	4	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	5	1 (20,0)	na	
Placebo	5	0 (0,0)		
<u>Pruritus generalisiert</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	1 (7,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	9	0 (0,0)	na	
Placebo	11	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	20	2 (10,0)	na	na
Placebo	14	0 (0,0)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	12	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	0 (0,0)	na	
Placebo	15	0 (0,0)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	12	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	10	0 (0,0)	na	
Placebo	19	0 (0,0)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	4	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	5	1 (20,0)	na	
Placebo	5	0 (0,0)		
<u>Schläfrigkeit</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	9	0 (0,0)	na	
Placebo	11	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	20	0 (0,0)	na	na
Placebo	14	1 (7,1)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	12	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	0 (0,0)	na	
Placebo	15	0 (0,0)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	12	1 (8,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	10	0 (0,0)	na	
Placebo	19	1 (5,3)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	4	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	5	0 (0,0)	na	
Placebo	5	0 (0,0)		
<u>Schlaflosigkeit</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	1 (7,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	9	0 (0,0)	na	
Placebo	11	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	2 (14,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	20	1 (5,0)	na	na
Placebo	14	0 (0,0)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	12	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	1 (8,3)	na	
Placebo	15	0 (0,0)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	12	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	10	0 (0,0)	na	
Placebo	19	2 (10,5)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	4	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	5	0 (0,0)	na	
Placebo	5	0 (0,0)		
<u>Kopfschmerzen</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	1 (7,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	9	1 (11,1)	na	
Placebo	11	3 (27,3)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	1 (7,1)	na	
Vortioxetin 10 mg	20	3 (15,0)	na	na
Placebo	14	2 (14,3)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	12	4 (33,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	3 (25,0)	na	
Placebo	15	1 (6,7)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	12	2 (16,7)	na	
Vortioxetin 10 mg	10	2 (20,0)	na	
Placebo	19	2 (10,5)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	4	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	5	0 (0,0)	na	
Placebo	5	2 (40,0)		
<u>Tremor</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	9	0 (0,0)	na	
Placebo	11	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	20	0 (0,0)	na	na
Placebo	14	1 (7,1)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	12	1 (8,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	0 (0,0)	na	
Placebo	15	0 (0,0)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	12	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	10	0 (0,0)	na	
Placebo	19	0 (0,0)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	4	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	5	0 (0,0)	na	
Placebo	5	0 (0,0)		
<u>Mundtrockenheit</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	3 (21,4)	na	
Vortioxetin 10 mg	9	0 (0,0)	na	
Placebo	11	2 (18,2)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	20	0 (0,0)	na	na
Placebo	14	1 (7,1)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	12	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	1 (8,3)	na	
Placebo	15	0 (0,0)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	12	1 (8,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	10	1 (10,0)	na	
Placebo	19	1 (5,3)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	4	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	5	1 (20,0)	na	
Placebo	5	0 (0,0)		
<u>vermehrtes Schwitzen</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	2 (14,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	9	0 (0,0)	na	
Placebo	11	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	20	0 (0,0)	na	na
Placebo	14	0 (0,0)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	12	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	0 (0,0)	na	
Placebo	15	0 (0,0)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	12	1 (8,3)	na	
Vortioxetin 10 mg	10	1 (10,0)	na	
Placebo	19	1 (5,3)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	4	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	5	0 (0,0)	na	
Placebo	5	0 (0,0)		
<u>Asthenie</u>				
<i>≤ 7 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	9	0 (0,0)	na	
Placebo	11	0 (0,0)		
<i>8-14 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	14	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	20	0 (0,0)	na	na
Placebo	14	1 (7,1)		
<i>15-21 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	12	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	12	0 (0,0)	na	
Placebo	15	0 (0,0)		
<i>22-35 Tage</i>				

Studie	Baseline n	Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin 5 mg	12	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	10	0 (0,0)	na	
Placebo	19	0 (0,0)		
<i>> 35 Tage</i>				
Vortioxetin 5 mg	4	0 (0,0)	na	
Vortioxetin 10 mg	5	0 (0,0)	na	
Placebo	5	0 (0,0)		
Daten basieren auf FAS, LOCF				
KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten.				
na = nicht angegeben				
FAS: <i>Full Analysis Set</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>				
* a priori geplante Subgruppenanalyse, ** Daten nach 6 Wochen				

Es liegen keine Interaktionstests für die Subgruppe nach Anzahl der Tage seit Start der letzten Menstruation vor der ersten Einnahme der Medikation vor. Eine Effektmodifikation durch die Anzahl der Tage seit Start der letzten Menstruation vor der ersten Einnahme der Medikation kann nicht beurteilt werden.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

In die Bewertung des medizinischen Nutzens wurden 14 Vortioxetin-Studien eingeschlossen, die durch die Informationsbeschaffung identifiziert und gemäß Einschlusskriterien selektiert wurden. Alle 14 Studien sind randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, parallel durchgeführte klinische Studien der Evidenzstufe 1b. Die meta-analytische Auswertung der 14 Studien für den primären Endpunktparameter Veränderung der depressiven Symptomatik zeigte einen Beleg für eine substanzielle Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=72,0\%$, $p < 0,0001$). Die Heterogenität wurde auf Basis des I^2 -Wertes und des p-Wertes zum Heterogenitätstest geprüft. Da bei bedeutsamer Heterogenität die Ergebnisse gemäß G-BA Methodik nur in besonderen Ausnahmen gepoolt werden (siehe Abschnitt 4.2.5.3), wurden Faktoren untersucht, welche die Heterogenität erklären können. Hierbei zeigte sich, dass sich die substanzielle Heterogenität gut durch regionale Faktoren darstellen und erklären lässt. Es wurde eine Aufteilung der Studien in 3 Regionen vorgenommen (Europa - $\geq 80\%$ EU-Patienten, USA - $\geq 80\%$ USA-Patienten, Andere - $\leq 80\%$ EU- oder USA-Patienten). Eine nach Regionen getrennte Berechnung der Ergebnisse ergab zwei homogene Studienpools für die Regionen Europa ($N=3$; $I^2=0,0\%$, $p=0,8824$) und USA ($N=5$; $I^2=0,0\%$, $p=0,6635$) und einen heterogenen Studienpool für die Region Andere ($N=6$; $I^2=68,4\%$, $p=0,0074$). Eine Ableitung des Nutzen und Zusatznutzen auf Basis von substanziell heterogenen Ergebnissen wird gemäß G-BA Methodik als nicht sinnvoll erachtet. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Nutzen- und Zusatznutzenbewertung dieses Dossiers auf den deutschen Versorgungskontext soll gegeben sein, daher wurden die Auswertungen in diesem Kapitel ausschließlich auf Basis des homogenen Studienpools Europa bei mittelgradig bis schwer depressiven Patienten (Zielpopulation) durchgeführt und dargestellt. Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation erfolgte eine Auswertung der Teilpopulationen mit mittelgradiger bzw. schwerer MDE für alle Endpunkte außer dem Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse.

Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik

Die Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Veränderung der depressiven Symptomatik der drei relevanten Vortioxetin-Studien wurden meta-analytisch zusammengefasst und mittels Hedges' g als standardisiertem Effektmaß dargestellt. In der Zielpopulation zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo (Hedges' g [95 %-KI]: -0,510 [-0,631; -0,388], $p < 0,0001$; *Random Effect Model*) in der Verringerung der depressiven Symptomatik.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige MDE (Hedges' g [95 %-KI]: -0,437 [-0,574; -0,300], $p < 0,0001$; *Random Effect Model*) bzw. schwere MDE (Hedges' g [95 %-KI]: -0,625 [-1,050; -0,200], $p = 0,0039$; *Random Effect Model*) zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo in der Verringerung der depressiven Symptomatik.

Die Auswertungen der untersuchten Subgruppen für den direkten Vergleich Vortioxetin versus Placebo ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Faktoren Geschlecht, Alter, Schweregrad der Erkrankung und Regionen bzw. Ländern für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik.

Endpunkt Ansprechrate

Die Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Ansprechrate der drei relevanten Vortioxetin-Studien wurden meta-analytisch zusammengefasst und mittels Relativem Risiko als standardisiertem Effektmaß dargestellt. In der Zielpopulation zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,745 [1,461; 2,084], $p < 0,0001$; *Random Effect Model*) in dem Anteil der Patienten, die ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die Behandlung zeigen.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige MDE (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,676 [1,264; 2,222], $p = 0,0003$; *Random Effect Model*) bzw. schwere MDE (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,955 [1,375; 2,779], $p = 0,0002$; *Random Effect Model*) zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo in dem Anteil der Patienten, die ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die Behandlung zeigen.

Die Auswertungen der untersuchten Subgruppen für den direkten Vergleich Vortioxetin versus Placebo ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Faktoren Geschlecht, Alter, Schweregrad der Erkrankung und Regionen bzw. Ländern für den Endpunkt Ansprechrate.

Endpunkt Remissionsrate

Die Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Remissionsrate der drei relevanten Vortioxetin-Studien wurden meta-analytisch zusammengefasst und mittels Relativem Risiko als standardisiertem Effektmaß dargestellt. In der Zielpopulation zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,922 [1,539; 2,401], $p < 0,0001$; *Random Effect Model*) in dem Anteil der Patienten, die eine Remission der depressiven Symptomatik unter der Behandlung zeigen.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige MDE (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,714 [1,319; 2,226], $p < 0,0001$; *Random Effect Model*) bzw. schwere MDE (Relatives Risiko [95 %-KI]: 3,009 [1,375; 6,581], $p = 0,0058$; *Random Effect Model*) zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo in dem Anteil der Patienten, die eine Remission der depressiven Symptomatik unter der Behandlung zeigen.

Die Auswertungen der untersuchten Subgruppen für den direkten Vergleich Vortioxetin versus Placebo ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Faktoren Geschlecht, Alter, und Regionen bzw. Ländern für den Endpunkt Remissionsrate. Der Faktor Schweregrad der Erkrankung zeigt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p=0,1816$). Dies kann in der Differenz der Remissionsrate zwischen Patienten mit einer mittelgradigen MDE (RR [95%-KI]: 1,371 [0,958;1,962]) und einer schweren MDE (RR [95%-KI]: 5,812 [1,921;17,590]) in der Studie 11492A begründet sein. Auswirkungen auf die Ableitung des Zusatznutzens ergeben sich hieraus nicht.

Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes

Die Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Veränderung des Allgemeinzustandes der drei relevanten Vortioxetin-Studien wurden meta-analytisch zusammengefasst und mittels Hedges' g als standardisiertem Effektmaß dargestellt. In der Zielpopulation zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo (Hedges' g [95 %-KI]: -0,495 [-0,616; -0,373], $p < 0,0001$; *Random Effect Model*) in der Verbesserung des Allgemeinzustandes.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige MDE (Hedges' g [95 %-KI]: -0,460 [-0,597; -0,323], $p < 0,0001$; *Random Effect Model*) bzw. schwere MDE (Hedges' g [95 %-KI]: -0,523 [-0,798; -0,248], $p = 0,0002$; *Random Effect Model*) zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo in der Verbesserung des Allgemeinzustandes.

Die Auswertungen der untersuchten Subgruppen für den direkten Vergleich Vortioxetin versus Placebo ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Faktoren Geschlecht, Alter, und Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes. Der Faktor Regionen bzw. Ländern zeigt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes ($p=0,1580$). Dies kann in der Differenz der Veränderung des Allgemeinzustandes zwischen Osteuropa (Δ Hedges' g [95%-KI]: -1,10 [-1,44; -0,76]) und Westeuropa (Δ Hedges' g [95%-KI]: -0,36 [-0,66; -0,06]) in der Studie 305 begründet sein. Auswirkungen auf die Ableitung des Zusatznutzens ergeben sich hieraus nicht.

Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten

Die Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Veränderung der kognitiven Fähigkeiten der drei relevanten Vortioxetin-Studien wurden meta-analytisch zusammengefasst und mittels Hedges' g als standardisiertem Effektmaß dargestellt. In der Zielpopulation zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo (Hedges' g [95 %-KI]: -0,340 [-0,466; -0,215], $p < 0,0001$; *Random Effect Model*) in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige MDE (Hedges' g [95 %-KI]: -0,299 [-0,513; -0,086], $p = 0,0060$; *Random Effect Model*) bzw. schwere MDE (Hedges' g [95 %-KI]: -0,466 [-0,783; -0,149], $p = 0,0039$; *Random Effect Model*) zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten.

Die Auswertungen der untersuchten Subgruppen für den direkten Vergleich Vortioxetin versus Placebo ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Faktoren Geschlecht, Alter, Schweregrad der Erkrankung und Regionen bzw. Ländern für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten.

Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche

Die Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Gesamtrate Studienabbrüche der drei relevanten Vortioxetin-Studien wurden meta-analytisch zusammengefasst und mittels Relativem Risiko als standardisiertem Effektmaß dargestellt. In der Zielpopulation zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,065 [0,793; 1,430], $p = 0,6755$; *Random Effect Model*) in dem Anteil der Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige MDE (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,177 [0,824; 1,683], $p = 0,3705$; *Random Effect Model*) bzw. schwere MDE (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,788 [0,468; 1,326], $p = 0,3692$; *Random Effect Model*) zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil der Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben.

Die Auswertungen der untersuchten Subgruppen für den direkten Vergleich Vortioxetin versus Placebo ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Faktoren Geschlecht, Alter, und Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche. Der Faktor Regionen bzw. Ländern zeigt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche ($p=0,1859$). Dies kann in der Differenz der Gesamtrate der Studienabbrüche zwischen den Studien in Osteuropa begründet sein. Auswirkungen auf die Ableitung des Zusatznutzens ergeben sich hieraus nicht.

Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse

Die Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse der drei relevanten Vortioxetin-Studien wurden meta-analytisch zusammengefasst und mittels Relativem Risiko als standardisiertem Effektmaß dargestellt. In der Zielpopulation zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,688 [0,919; 3,102], $p = 0,0916$; *Random Effect Model*) in dem Anteil der Patienten, die die Studie aufgrund des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses vorzeitig beendet haben.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige MDE (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,948 [0,949; 3,999], $p = 0,0691$; *Random Effect Model*) bzw. schwere MDE (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,755 [0,226; 2,514], $p = 0,6466$; *Random Effect Model*) zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil der Patienten, die die Studie aufgrund des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses vorzeitig beendet haben.

Die Auswertungen der untersuchten Subgruppen für den direkten Vergleich Vortioxetin versus Placebo ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Faktoren Geschlecht, Alter, und Regionen bzw. Ländern für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse. Der Faktor Schweregrad der Erkrankung zeigt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p=0,1849$). Dies kann in der Differenz der Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zwischen Patienten mit einer mittelgradigen MDE (RR [95%-KI]: 3,934 [0,494; 31,304]) und einer schweren MDE (RR

[95%-KI]: 0,425 [0,090; 2,011]) in der Studie 11492A begründet sein. Auswirkungen auf die Ableitung des Zusatznutzens ergeben sich hieraus nicht.

Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse

Die Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse der drei relevanten Vortioxetin-Studien wurden meta-analytisch zusammengefasst und mittels Relativem Risiko als standardisiertem Effektmaß dargestellt. In der Zielpopulation zeigte sich ein statistisch signifikant höheren Anteil Patienten mit einem unerwünschten Ereignissen unter Vortioxetin im Vergleich zu Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,182 [1,059; 1,319], $p = 0,0028$; *Random Effect Model*).

Auch für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko unter Vortioxetin einen statistisch signifikant höheren Anteil Patienten, die das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses berichteten, als unter Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,181 [1,045; 1,335], $p = 0,0077$; *Random Effect Model*). Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko für die Teilpopulation schwere MDE zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,204 [0,946; 1,532], $p = 0,1322$; *Random Effect Model*).

Die Auswertungen der untersuchten Subgruppen für den direkten Vergleich Vortioxetin versus Placebo ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Faktoren Alter, Schweregrad der Erkrankung und Regionen bzw. Ländern für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse. Der Faktor Geschlecht zeigt einen Beleg auf eine Effektmodifikation für die Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse ($p=0,0243$). Dies kann in der Differenz der Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse zwischen Frauen (RR [95%-KI]: 0,994 [0,762; 1,296]) und Männern (RR [95%-KI]: 1,588 [1,027; 2,457]) in der Studie 305 begründet sein. Die Auswirkungen auf die Ableitung des Zusatznutzens werden in 4.4.2 diskutiert.

Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse

Die Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse der drei relevanten Vortioxetin-Studien wurden meta-analytisch zusammengefasst und mittels Relativem Risiko als standardisiertem Effektmaß dargestellt. In der Zielpopulation zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,113 [0,279; 4,433], $p = 0,8792$; *Random Effect*

Model) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses berichteten.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige MDE (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,839 [0,104; 6,782], $p = 0,8693$; *Random Effect Model*) bzw. schwere MDE (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,947 [0,144; 6,228], $p = 0,9552$; *Random Effect Model*) zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse.

Die Auswertungen der untersuchten Subgruppen für den direkten Vergleich Vortioxetin versus Placebo ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Faktoren Alter, Schweregrad der Erkrankung und Regionen bzw. Ländern für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Der Faktor Geschlecht zeigt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ($p=0,0862$). Aufgrund der sehr geringen Anzahl der Ereignisse, kann hieraus keine Schlussfolgerung gezogen werden. Es ergeben sich keine Auswirkungen auf die Ableitung des Zusatznutzens.

Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse wurden die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, vermehrtes Schwitzen, Asthenie der drei relevanten Vortioxetin-Studien jeweils meta-analytisch zusammengefasst und mittels Relativem Risiko als standardisiertem Effektmaß für die Zielpopulation dargestellt.

Für das unerwünschte Ereignis Appetit vermindert zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,643 [0,151; 17,870], $p = 0,6835$; *Random Effect Model*) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Für das unerwünschte Ereignis Abnorme Träume zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,516 [0,054; 4,939], $p = 0,5662$; *Random Effect Model*) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Für das unerwünschte Ereignis Schwindel zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,011 [0,578; 1,770], $p = 0,9683$; *Random Effect Model*) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Für das unerwünschte Ereignis Übelkeit zeigte sich unter Vortioxetin im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikant höherer Anteil Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten (Relatives Risiko [95 %-KI]: 3,157 [2,222; 4,487], $p < 0,0001$; *Random Effect Model*).

Für das unerwünschte Ereignis Diarrhö zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,574 [0,853; 2,904], $p = 0,1465$; *Random Effect Model*) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Für das unerwünschte Ereignis Obstipation zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 2,179 [0,738; 6,433], $p = 0,1583$; *Random Effect Model*) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Für das unerwünschte Ereignis Erbrechen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 2,468 [0,668; 9,126], $p = 0,1756$; *Random Effect Model*) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Für das unerwünschte Ereignis Pruritus generalisiert zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 3,965 [0,728; 21,597], $p = 0,1113$; *Random Effect Model*) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Für das unerwünschte Ereignis Schläfrigkeit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,995 [0,395; 2,505], $p = 0,9913$; *Random Effect Model*) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Für das unerwünschte Ereignis Schlaflosigkeit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,051 [0,357; 3,094], $p = 0,9280$; *Random Effect Model*) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Für das unerwünschte Ereignis Kopfschmerzen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,067 [0,783; 1,455], $p = 0,6817$; *Random Effect Model*) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Für das unerwünschte Ereignis Tremor zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,296 [0,399; 4,208], $p = 0,6662$; *Random Effect Model*) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Für das unerwünschte Ereignis Mundtrockenheit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,221 [0,678;

2,199], $p = 0,5062$; *Random Effect Model*) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Für das unerwünschte Ereignis Vermehrtes Schwitzen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,359 [0,327; 5,643], $p = 0,6732$; *Random Effect Model*) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

Für das unerwünschte Ereignis Asthenie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,701 [0,051; 9,610], $p = 0,7900$; *Random Effect Model*) in dem Anteil der Patienten, die das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses berichteten.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.1.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vortioxetin)

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-143: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
303	ja	nein ¹	abgeschlossen	Behandlung: 6 Wochen	Vortioxetin 5 mg/Tag Placebo
304	ja	nein ¹	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 1 Woche	Vortioxetin 2,5 mg/Tag Vortioxetin 5 mg/Tag Duloxetin 60 mg/Tag Placebo
305	ja	nein ¹	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen	Vortioxetin 1 mg/Tag Vortioxetin 5 mg/Tag Vortioxetin 10 mg/Tag Placebo
315	ja	nein	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 2 Wochen	Vortioxetin 15 mg/Tag Vortioxetin 20 mg/Tag Duloxetin 60 mg/Tag Placebo
316	ja	nein	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 2 Wochen	Vortioxetin 10 mg/Tag Vortioxetin 20 mg/Tag Placebo
11492A	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 6 Wochen Ausschleichphase: 2 Wochen	Vortioxetin 5 mg/Tag Vortioxetin 10 mg/Tag Venlafaxin

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					225 mg/Tag Placebo
11984A	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 1 Woche	Vortioxetin 2,5 mg/Tag Vortioxetin 5 mg/Tag Vortioxetin 10 mg/Tag Duloxetin 60 mg/Tag Placebo
12541A	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 1 Woche	Vortioxetin 5 mg/Tag Duloxetin 60 mg/Tag Placebo
13267A	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 2 Wochen	Vortioxetin 15 mg/Tag Vortioxetin 20 mg/Tag Duloxetin 60 mg/Tag Placebo
317	nein	nein	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen	Vortioxetin 10 mg/Tag Vortioxetin 15 mg/Tag Placebo
202	nein	nein	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 1 Woche	Vortioxetin 10-20 mg/Tag Duloxetin 60 mg/Tag Placebo
CCT-002	nein	nein	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen	Vortioxetin 5 mg/Tag

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				Ausschleichphase: 2 Wochen	Vortioxetin 10 mg/Tag Vortioxetin 20 mg/Tag Placebo
CCT-003	nein	nein	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 2 Wochen	Vortioxetin 5 mg/Tag Vortioxetin 10 mg/Tag Placebo
14122A	nein	ja	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen	Vortioxetin 10 mg/Tag Vortioxetin 20 mg/Tag Placebo
15906A	nein	ja	laufend	Behandlung: 8 Wochen	Vortioxetin 10 mg/Tag Paroxetin 20 mg Placebo
14178A	nein	ja	abgeschlossen	Behandlung: 12 Wochen	Vortioxetin 10-20 mg/Tag Agomelatin 25-50 mg/Tag
13926A	nein	ja	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 1 Woche	Vortioxetin 10 mg/Tag Venlafaxin 150 mg/Tag
318	nein	nein ¹	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 1 Woche	Vortioxetin 10-20 mg/Tag Escitalopram 10-20 mg/Tag
15907A	nein	ja	laufend	Behandlung: 8 Wochen	Vortioxetin 10 mg/Tag Escitalopram 10-20 mg/Tag

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
11985A	ja	ja	abgeschlossen	Phase 1: Offene Behandlung 12 Wochen Phase 2: Doppelblinde Behandlung 24-64 Wochen	Vortioxetin 5-10 mg/Tag Vortioxetin 5-10 mg/Tag Placebo
11492C	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 52 Wochen	Vortioxetin 5-10 mg/Tag
11984B	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 52 Wochen	Vortioxetin 2,5-10 mg/Tag
301	ja	nein	abgeschlossen	Behandlung: 52 Wochen	Vortioxetin 2,5-10 mg/Tag
nein ¹ : in Zusammenarbeit mit H.Lundbeck A/S					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-143 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-143 hat den Stand vom 03.02.2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-143 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-144: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
14178A	Kein Behandlungsarm mit Placebo
13926A	Kein Behandlungsarm mit Placebo
318	Kein Behandlungsarm mit Placebo
15907A	Kein Behandlungsarm mit Placebo, Studie laufend
15906A	Studie laufend
11985A	Langzeitstudie
11492C	Langzeitstudie
11984B	Langzeitstudie
301	Langzeitstudie

Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

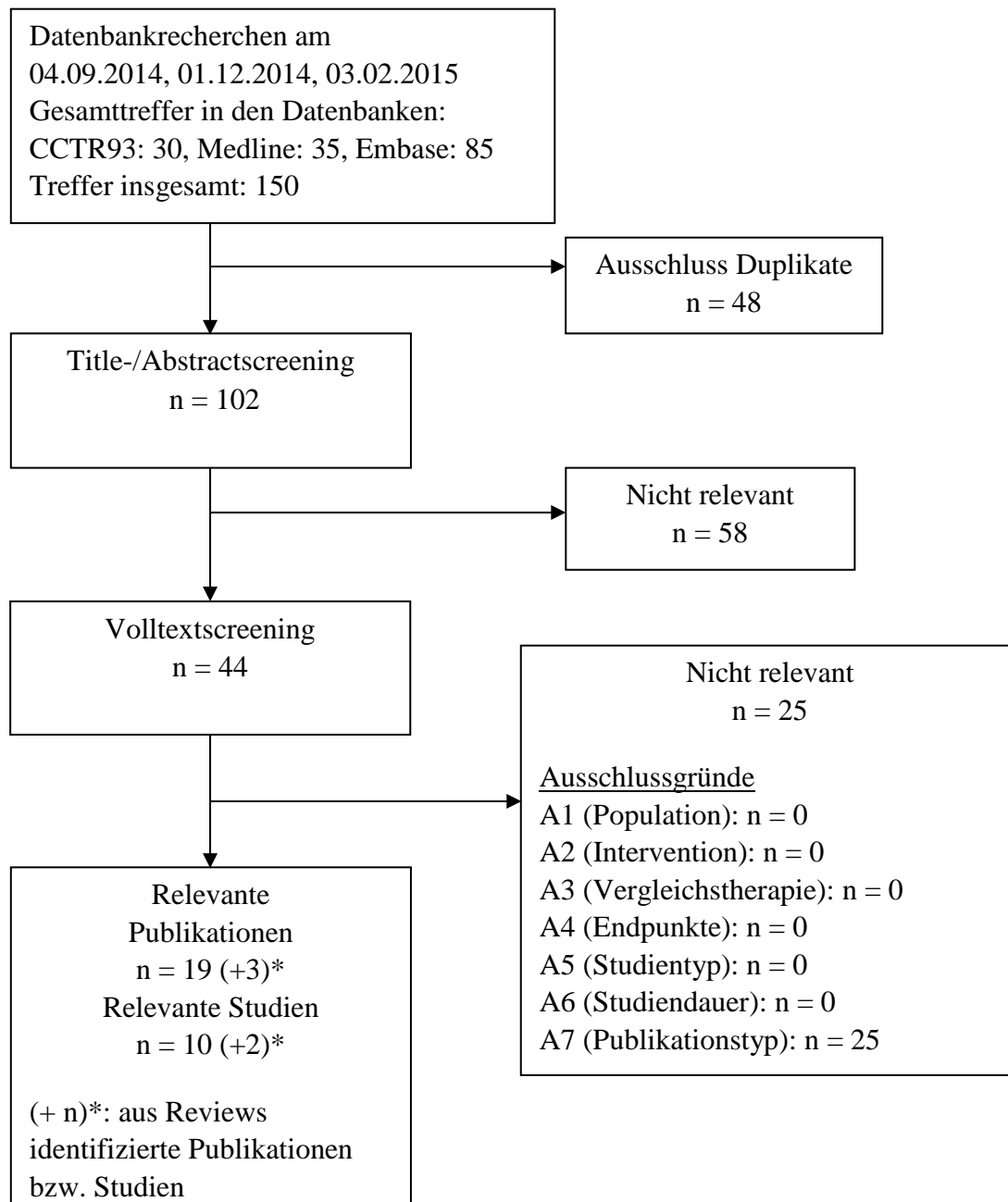


Abbildung 4-60: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vortioxetin)

Es wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Vortioxetin durchgeführt. Die erste Recherche fand am 04.09.2014 statt. Eine

Aktualisierung der Recherche erfolgte am 01.12.2014 für den Zeitraum vom 04.09.2014 bis 01.12.2014 und am 03.02.2015 für den Zeitraum vom 01.12.2014 bis 03.02.2015. Im Flussdiagramm sind die Gesamttreffer für jede Datenbank einzeln dargestellt.

Das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien ist in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben.

Die systematische Suche ergab insgesamt 150 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate verblieben 102 Zitate für das Titel- bzw. Abstractscreening. Im Volltext wurden 44 Publikationen gesichtet. Es konnten 19 relevante Publikationen identifiziert werden. Diese konnten 10 relevanten Studien zugeordnet werden. Drei relevante Publikationen konnten zusätzlich aus Reviews identifiziert und zwei weiteren relevanten Studien zugeordnet werden. Insgesamt wurden somit 22 relevante Publikationen selektiert, die zwölf relevanten Studien zugeordnet werden konnten.

Die Zuordnung der relevanten Publikationen zu den entsprechenden Studien wird im Folgenden dargestellt.

Um eine bestmögliche Evidenzlage analysieren zu können, wurden bei der Selektion zu Vortioxetin auch Poster und Abstracts berücksichtigt.

Relevante Studie	Relevante Publikationen
303	Jain, R./Mahableshwarkar, A.R./Jacobsen, P.L./Chen, Y./Thase, M.E. (2012): A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. In: International journal of neuropsychopharmacology, 16. Jg., H. 2, S. 313-321.
304	Mahableshwarkar, A.R./Jacobsen, P.L./Chen, Y. (2013a): A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. In: Current medical research and opinion, 29. Jg., H. 3, S. 217-226.
305	Henigsberg, N./Mahableshwarkar, A.R./Jacobsen, P./Chen, Y./Thase, M.E. (2012): A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. In: Journal of clinical psychiatry, 73. Jg., H. 7, S. 953-959. Henigsberg, N./Mahableshwarkar, A./Jacobsen, P./Chen, Y./Thase, M. E. (2011): Efficacy and tolerability of multiple doses of LU AA21004 in an 8-week trial of adults with major depressive disorder [conference abstract]. European neuropsychopharmacology [abstracts from the 24th congress of the European college of neuropsychopharmacology, ECNP 2011 Paris France, 3-7 sept] 21. Jg., H. 3, S. 393.

315	<p>Mahableshwarkar, A.R./Jacobsen, P.L./Chen, Y./Serenko, M./Trivedi, M.H. (2015): A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. In <i>Psychopharmacology</i>, DOI 10.1007/s00213-014-3839-0, published online 11 January 2015.</p> <p>Mahableshwarkar, A.R./Jacobsen, P.L./Serenko, M./Chen, Y./Trivedi, M.H. (2013b): A duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing efficacy and safety of 2 vortioxetine doses in the acute treatment of adult MDD patients [Poster]. American Psychiatric Association Annual Meeting May 18-22, 2013, San Francisco, CA</p>
316	<p>Jacobsen, P.L./Mahableshwarkar, A.R./Serenko, M./Chen, Y./Trivedi, M.H. (2013): A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder [Poster]. American Psychiatric Association Annual Meeting May 18-22, 2013, San Francisco, CA</p>
317	<p>Mahableshwarkar, A.R./Jacobsen, P.L./Serenko, M./Chen, Y./Trivedi, M.H. (2013c): A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of 2 doses of vortioxetine (Lu AA21004) in acute treatment of adults with major depressive disorder [Poster]. American Psychiatric Association Annual Meeting May 18-22, 2013, San Francisco, CA</p>
11492	<p>Alvarez, E./Perez, V./Dragheim, M./Loft, H./Artigas, F. (2012): A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. In: <i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i>, 15. Jg., H. 5, S. 589-600.</p> <p>Keefe, R.S.E./Mahableshwarkar, A.R./Olsen, C.K. (2013): Clinical evidence for improvement in cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder (MDD) after treatment with vortioxetine. In: <i>European neuropsychopharmacology</i>, 23. Jg., S. 402-403.</p> <p>Artigas, F./Dragheim, M./Loft, H./Perez, V./Alvarez, E. (2009): A randomised, double-blind, placebo-controlled, active-referenced study of Lu AA21004 in patients with major depression. In: <i>European Neuropsychopharmacology</i>, 19. Jg., S. 426-427.</p> <p>Lundbeck, H. (2006): Efficacy and safety of Lu AA21004 in acute treatment of Major Depressive Disorder [Lundbeck 11492A; NCT00839423]. In: Lundbeck Clinical Trial Registry [www.lundbecktrials.com].</p>
11984	<p>Baldwin, D.S./Loft, H./Dragheim, M. (2012): A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). In: <i>European neuropsychopharmacology</i>, 22. Jg., H. 7, S. 482-491.</p> <p>Baldwin, D./Loft, H./Dragheim, M. (2011): A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in MDD treatment [conference abstract]. In: <i>European Neuropsychopharmacology</i> [abstracts from the 24th congress of the European college of neuropsychopharmacology, ECNP 2011 Paris, France, 3-7 sept] 21. Jg., H. 3, S. 390.</p>

	Lundbeck, H. (2008): Efficacy and safety of Lu AA21004 in acute treatment of Major Depressive Disorder [Lundbeck 11984A; NCT00635219]. In: Lundbeck Clinical Trial Registry [www.lundbecktrials.com].
12541	<p>Katona, C./Hansen, T./Olsen, C.K. (2012a): A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. In: International clinical psychopharmacology, 27. Jg., H. 4, S. 215-223.</p> <p>Katona, C./Hansen, T./Olsen, C.K. (2012b): A randomised, double-blind, placebo-controlled, active-referenced study of the multimodal antidepressant Lu AA21004 in the treatment of elderly depressed patients. In: European neuropsychopharmacology, 22. Jg., S. 258-259.</p> <p>Lundbeck, H. (2009): Randomised, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Duloxetine-referenced, Fixed Dose Study Comparing the Efficacy and Safety of Lu AA21004 in Acute Treatment of Major Depressive Disorder in Elderly Patients [Lundbeck 12541A; NCT00811252]. In: Lundbeck Clinical Trial Registry [www.lundbecktrials.com].</p>
13267	Boulenger, J.P./Loft, H./Olsen, C.K. (2014): Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. In: International clinical psychopharmacology, 29. Jg., H. 3, S. 138-149.
14122	<p>McIntyre, R.S./Lophaven, S./Olsen, C.K. (2014): A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. In: The international journal of neuropsychopharmacology, 17. Jg., S. 1557-1567.</p> <p>McIntyre, R. S./Lophaven, S./Olsen, C. K. (2013): Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of vortioxetine on cognitive dysfunction in adult patients with major depressive disorder (MDD). 52nd Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, ACNP December 8-12, 2013 Hollywood, FL United States. In: Neuropsychopharmacology, 38. Jg., H. 2, S. 380-381.</p>
202	Keefe, R./Mahableshwarkar, A./Zajacka, J./Jacobson, W./Chen, Y. (2014): Efficacy of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder: cognitive test performance results: from a randomized, double-blind, duloxetine-referenced, placebo-controlled trial. 5rd Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, ACNP December 7-11, 2014 Phönix, AZ, United States. In: Neuropsychopharmacology, 39. Jg., S. 389-390.

Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die

Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-143) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-145: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
303	clinicaltrials.gov [NCT00672958]	ja	ja	abgeschlossen
304	clinicaltrials.gov [NCT00672620]	ja	ja	abgeschlossen
305	clinicaltrials.gov [NCT00735709]	ja	ja	abgeschlossen
315	clinicaltrials.gov [NCT01153009]	ja	ja	abgeschlossen
316	clinicaltrials.gov [NCT01163266]	ja	ja	abgeschlossen
317	clinicaltrials.gov [NCT01179516]	ja	ja	abgeschlossen
202	clinicaltrials.gov [NCT01564862]	ja	ja	abgeschlossen
CCT-002	clinicaltrials.gov [NCT01255787]	ja	nein	abgeschlossen
CCT-003	clinicaltrials.gov [NCT01355081]	ja	nein	abgeschlossen
11492A	clinicaltrials.gov [NCT00839423]	ja	ja	abgeschlossen
11984A	clinicaltrials.gov [NCT00635219]	ja	ja	abgeschlossen
12541A	clinicaltrials.gov [NCT00811252]	ja	ja	abgeschlossen
13267A	clinicaltrials.gov [NCT01140906]	ja	ja	abgeschlossen
14122A	clinicaltrials.gov [NCT01422213]	ja	ja	abgeschlossen
15906A	clinicaltrials.gov [NCT02279966]	ja	nein	laufend
CCT-004	clinicaltrials.gov [NCT02389816]	nein	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-145 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-145 hat den Stand vom 25.03.2015.

Die Suche in den Studienregistern ergab in den verschiedenen Datenbanken eine Gesamttrefferzahl von 100 für das zu bewertende Arzneimittel Vortioxetin. Davon konnten 47 Studienregistereinträge als relevant identifiziert werden und den 16 in Tabelle 4-145 gelisteten Studien zugeordnet werden. Duplikate wurden händisch eliminiert. Von den verbleibenden 53 ausgeschlossenen Studienregistereinträgen wurden 29 Duplikate händisch eliminiert. Die verbleibenden 24 Studien sind in Anhang 4-D1 unter Nennung der Ausschlussgründe aufgelistet.

4.3.2.1.1.2 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Citalopram)

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Lundbeck ist auch pharmazeutischer Unternehmer für die zweckmäßige Vergleichstherapie Citalopram. Aus diesem Grunde wurde eine in-house Recherche in internen Lundbeck Datenbanken durchgeführt, um von Lundbeck durchgeführte bzw. gesponserte RCT mit Citalopram in der Indikation MDD zu identifizieren. Da keine direkten Vergleichsstudien zum Vergleich von Vortioxetin und Citalopram vorliegen, wurde für den indirekten Vergleich nach placebo-kontrollierten RCT mit Citalopram gesucht. Es konnten 22 Studien identifiziert werden. Diese sind in Tabelle 4-146 aufgelistet.

Tabelle 4-146: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Citalopram)

Studien- bezeichnung	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
99003	nein	ja	abgeschlossen	Run in: 1 Woche Behandlung: 8 Wochen	Citalopram 20-40 mg/Tag, Escitalopram 10- 20 mg/Tag, Placebo
97205	nein	nein	abgeschlossen	Run in: 1 Woche Behandlung: 8 Wochen	Citalopram 10-40 mg/Tag, Placebo
91206	ja	ja	abgeschlossen	Run in: 1 Woche Behandlung: 6 Wochen	Citalopram 10 mg/Tag, Citalopram 20 mg/Tag, Citalopram 40 mg/Tag, Citalopram 60 mg/Tag, Placebo
89303	ja	ja	abgeschlossen	Run in: 1 Woche Behandlung: 6 Wochen	Citalopram 20 mg/Tag, Citalopram 40 mg/Tag, Placebo
89306	ja	ja	abgeschlossen	Run in: 1 Woche Behandlung: 6 Wochen	Citalopram 20 mg/Tag, Citalopram 40 mg/Tag, Placebo
99007	nein	nein	abgeschlossen	Run in: 1 Woche Behandlung: 8 Wochen	Citalopram 40 mg/Tag, Escitalopram 10 mg/Tag, Escitalopram 20 mg/Tag, Placebo

Studien- bezeichnung	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
99008	nein	nein	abgeschlossen	Run in: 1 Woche Behandlung: 8 Wochen	Citalopram 20-40 mg/Tag, Escitalopram 10- 20 mg/Tag, Placebo
99179 (CIT-MD-18)	nein	nein	abgeschlossen	Run in: 1 Woche Behandlung: 8 Wochen	Citalopram 20-40 mg/Tag, Placebo
96209 (CIT-MD-01)	nein	nein	abgeschlossen	Run in: 1 Woche Behandlung: 6 Monate	Citalopram 20-60 mg/Tag, Sertralin 50-150 mg/Tag, Placebo
95221	nein	ja	abgeschlossen	Behandlung: Periode I: 8 Wochen offen Periode II: 16 Wochen offen Periode III: ≥ 48 Wochen doppelblind	Perioden I + II: Citalopram 20-40 mg/Tag, Periode III: Citalopram 20-40 mg/Tag, Placebo
94406	nein	ja	abgeschlossen	Behandlung: Periode I: 6 Wochen offen Periode II: 16 Wochen offen Periode III: ≥ 48 Wochen doppelblind	Perioden I + II: Citalopram 20-60 mg/Tag, Periode III: Citalopram 20-60 mg/Tag, Placebo
94404	nein	ja	abgeschlossen	Behandlung: 12 Wochen	Citalopram 20-40 mg/Tag, Placebo
90A	ja	ja	abgebrochen	Behandlung: 8 Wochen	Citalopram 20-80 mg/Tag, Amitriptylin

Studien- bezeichnung	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					50-300 mg/Tag, Placebo
89305	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 24 Wochen	Citalopram 20 mg/Tag, Citalopram 40 mg/Tag, Placebo
89304	ja	ja	abgeschlossen	Offene Phase: 8 Wochen Doppelblinde Phase: 24 Wochen	Offene Phase: Citalopram 20-60 mg/Tag Doppelblinde Phase: Citalopram fixe Dosierung, Placebo
87A	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 6 Wochen	Citalopram 20-80 mg/Tag, Imipramin 50-300 mg/Tag, Placebo
86141	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 6 Wochen	Citalopram 20-30 mg/Tag, Placebo
86A	ja	ja	abgebrochen	Behandlung: 4 Wochen	Citalopram 10 mg/Tag, Citalopram 20 mg/Tag, Citalopram 40 mg/Tag, Citalopram 60 mg/Tag, Placebo
85A	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 4 Wochen	Citalopram 20-80 mg/Tag, Placebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
84317	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 4 Wochen	Citalopram 20-60 mg/Tag, Placebo
8302	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 6 Wochen	Citalopram 20-60 mg/Tag, Placebo
8205	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 6 Wochen	Citalopram 40-60 mg/Tag, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-146 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-146 hat den Stand vom 03.02.2015

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-146 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Studien mit Citalopram, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, sind unter Nennung der Ausschlussgründe in Tabelle 4-147 aufgelistet. Es handelt sich um 15 Studien.

Tabelle 4-147: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Citalopram)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
99179 (CIT-MD-18)	Patientenpopulation Kinder und Jugendliche
96209	Studiendauer nicht 6 - 8 Wochen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
(CIT-MD-01)	
95221	Studiendauer nicht 6 - 8 Wochen
94406	Studiendauer nicht 6 - 8 Wochen
94404	Patientenpopulation Jugendliche Studiendauer nicht 6 - 8 Wochen
90A	Vorzeitiger Studienabbruch aus administrativen Gründen; sehr geringe Patientenzahl; keine relevanten Endpunkte berichtet
89305	Studiendauer nicht 6 - 8 Wochen
89304	Studiendauer nicht 6 - 8 Wochen
87A	Dosierung nicht gemäß aktueller Fachinformation Zu geringer Anteil an Patienten mit MDD (< 80 %)
86141	Zu geringer Anteil an Patienten mit MDD (< 80 %)
86A	Studiendauer nicht 6 - 8 Wochen
85A	Studiendauer nicht 6 - 8 Wochen
84317	Studiendauer nicht 6 - 8 Wochen
8302	Studiendauer nicht 6 - 8 Wochen (Norwegische Ethikkommission erlaubt nur zweiwöchige Behandlung mit Placebo)
8205	Dosierung nicht gemäß aktueller Fachinformation

Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie

viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

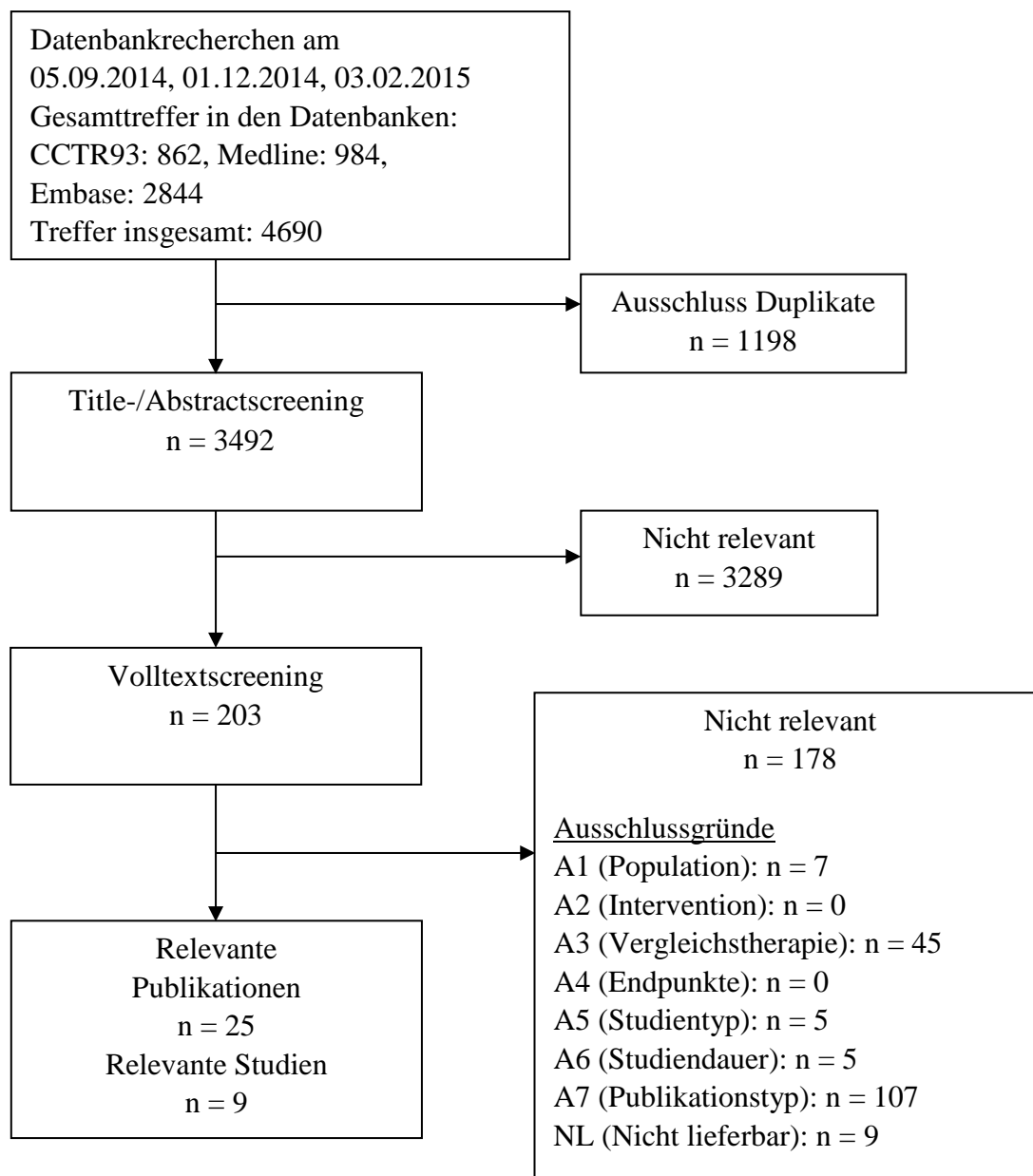


Abbildung 4-61: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Citalopram)

Es wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie Citalopram durchgeführt. Die erste Recherche fand am 05.09.2014 statt. Eine Aktualisierung der Recherche erfolgte am 01.12.2014 für den Zeitraum vom 05.09.2014

bis 01.12.2014 und am 03.02.2015 für den Zeitraum vom 01.12.2014 bis 03.02.2015. Im Flussdiagramm sind die Gesamttreffer für jede Datenbank einzeln dargestellt.

Das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien ist in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben.

Die systematische Suche ergab insgesamt 4690 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate verblieben 3492 Zitate für das Titel- bzw. Abstractscreening. Im Volltext wurden 203 Publikationen gesichtet. Es konnten 25 relevante Publikationen identifiziert werden. Diese konnten neun relevanten Studien zugeordnet werden.

Die Zuordnung der relevanten Publikationen zu den entsprechenden Studien wird im Folgenden dargestellt.

Relevante Studie	Relevante Publikationen
99007	<p>Burke, W.J./Gergel, I./Bose, A. (2002): Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. In: Journal of clinical psychiatry, 63. Jg., H. 4, S. 331-336.</p> <p>Bech, P./Tanghøj, P./Cialdella, P./Andersen, H.F./Pedersen, A.G. (2004): Escitalopram dose-response revisited: an alternative psychometric approach to evaluate clinical effects of escitalopram compared to citalopram and placebo in patients with major depression. In: International journal of neuropsychopharmacology, 7. Jg., H. 3, S. 283-290.</p>
91206	<p>Feighner, J.P./Overo, K. (1999): Multicenter, placebo-controlled, fixed-dose study of citalopram in moderate-to-severe depression. In: Journal of clinical psychiatry, 60. Jg., H. 12, S. 824-830.</p> <p>Bech, P./Tanghøj, P./Andersen, H.F./Overo, K. (2002): Citalopram dose-response revisited using an alternative psychometric approach to evaluate clinical effects of four fixed citalopram doses compared to placebo in patients with major depression. In: Psychopharmacology, 163. Jg., H. 1, S. 20-25.</p> <p>Feighner, J./Over, K. F. (1998): Citalopram is effective and well tolerated in patients with major depressive disorder. 9th Congress of the Association of European Psychiatrists. Copenhagen, Denmark. 20-24th September 1998.</p>
99003	<p>Lepola, U.M./Loft, H./Reines, E.H. (2003): Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. In: International clinical psychopharmacology, 18. Jg., H. 4, S. 211-217.</p> <p>Forest, L. (2000): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Flexible Dosages of Lu 26-054 (Escitalopram) and Citalopram in Outpatients with Major Depressive Disorder [Trial 99003]. Forest Laboratories - Clinical Study</p>

	Register [www.forestclinicaltrials.com].
99008	Forest, L. (2005c): Flexible-Dose Comparison of the Safety and Efficacy of LU 26-054 (Escitalopram), Citalopram, and Placebo in the treatment of Major Depressive Disorder [SCT-MD-02]. Forest Laboratories - Clinical Study Register [www.forestclinicaltrials.com] [Study No.: SCT-MD-02].
Fraguas 2009	Fraguas, R./da Silva Telles, R.M./Alves, T.C./Andrei, A.M./Rays, J./Iosifescu, D.V./Wajngarten, M. (2009): A double-blind, placebo-controlled treatment trial of citalopram for major depressive disorder in older patients with heart failure: the relevance of the placebo effect and psychological symptoms. In: Contemporary clinical trials, 30. Jg., H. 3, S. 205-211.
Gastpar 2005	<p>Gastpar, M./Singer, A./Zeller, K. (2006): Comparative efficacy and safety of a once-daily dosage of hypericum extract STW3-VI and citalopram in patients with moderate depression: a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled study. In: Pharmacopsychiatry, 39. Jg., H. 2, S. 66-75.</p> <p>Gastpar, M./Bassler, D. /Zeller, K. (2005): [Comparative, placebo-controlled study of the hypericum extract STW 3-VI with Citalopram in patients with moderate depression]. Vergleichende, placebokontrollierte Studie von Hypericum-Extrakt STW 3-VI mit Citalopram bei Patienten mit mittelschwerer Depression. In: Medizinische Klinik, Jg. 100, (Abstract Band), S. 117.</p> <p>Schulz, V. (2009): Single dose of 900 mg of hypericum extract STW3-VI in double blind study with 388 moderately severe depressive patients is equivalent to 20 mg citalopram and significantly better than placebo. [German]. Einmaldosierung von 900 mg Hypericum-extrakt STW3-VI in Doppelblindstudie mit 388 mittelschwer depressiven Patienten gleichwertig mit 20 mg Citalopram und signifikant besser als Placebo. In: KIM - Komplementäre und Integrative Medizin, Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren, 50. Jg., H. 4, S. 71-72.</p> <p>Zeller, K./Gastpar, M. (2007): Hypericum extract STW3-VI in comparison to citalopram und placebo in patients with moderate depression. [German]. Hypericumextrakt STW3-VI im Vergleich zu Citalopram und Placebo bei Patienten mit mittelschwerer Depression. In: Psychopharmakotherapie, 14. Jg., H. 2, S. 65-69.</p> <p>Singer, A./Schmidt, M./Hauke, W./Stade, K. (2011): Duration of response after treatment of mild to moderate depression with Hypericum extract STW 3-VI, citalopram and placebo: a reanalysis of data from a controlled clinical trial. In: Phytomedicine, 18. Jg., H. 8-9, S. 739-742.</p> <p>Anonym (2004): Johanniskraut-Extrakt versus Citalopram. In: Pharmazeutische Zeitung, 149. Jg., H. 48, S. 28.</p> <p>Schulz, V. (2008): Johanniskraut-Einmaldosierung vs. Citalopram. In: Zeitschrift für Phytotherapie, 29. Jg., H. 3, S. 131-132.</p>
29060/785	GlaxoSmithKline. (2001) A double-blind, placebo-controlled, fixed-dosage study comparing the efficacy and tolerability of paroxetine CR and citalopram to placebo in the treatment of Major Depressive Disorder with anxiety [29060/785]. GSK - Clinical Study Register [www.gsk-

	clinicalstudyregister.com].
97205	<p>Roose, S.P./Sackeim, H.A./Krishnan, K.R./Pollock, B.G./Alexopoulos, G./Lavretsky, H./Katz, I.R./Hakkarainen, H./Old-Old Depression Study Group (2004): Antidepressant pharmacotherapy in the treatment of depression in the very old: a randomized, placebo-controlled trial. In: American journal of psychiatry, 161. Jg., H. 11, S. 2050-2059.</p> <p>Roose, S. (2002): Treatment of depression in the "old-old": A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of citalopram in patients at least 75 years of age. In: European neuropsychopharmacology, Jg. 12, H. 3, S. 202.</p> <p>Sneed, J.R./Culang, M.E./Keilp, J.G./Rutherford, B.R./Devanand, D.P./Roose, S.P. (2010): Antidepressant medication and executive dysfunction: a deleterious interaction in late-life depression. In: American journal of geriatric psychiatry, 18. Jg., H. 2, S. 128-135.</p> <p>Sneed, J.R./Roose, S.P./Keilp, J.G./Krishnan, K.R./Alexopoulos, G.S./Sackeim, H.A. (2007): Response inhibition predicts poor antidepressant treatment response in very old depressed patients. In: American journal of geriatric psychiatry, 15. Jg., H. 7, S. 553-563.</p> <p>Culang, M.E./Sneed, J.R./Keilp, J.G./Rutherford, B.R./Pelton, G.H./Devanand, D.P./Roose, S.P. (2009): Change in cognitive functioning following acute antidepressant treatment in late-life depression. In: American journal of geriatric psychiatry, 17. Jg., H. 10, S. 881-888.</p> <p>Forest, L. (2005a): A randomized double-blind placebo-controlled trial of citalopram in depressed patients at least 75 years of age. http://www.forestclinicaltrials.com/</p> <p>Rochon, P./Lee, P.E. (2005): Citalopram did not differ from placebo for treatment of depression in patients \geq 75 years of age. In: ACP journal club, 142. Jg., H. 3, S. 79.</p>
89303	<p>Montgomery, S.A./Rasmussen, J.G./Lyby, K./Connor, P./Tanghøj, P. (1992): Dose response relationship of citalopram 20 mg, citalopram 40 mg and placebo in the treatment of moderate and severe depression. In: International clinical psychopharmacology, 5. Jg., H. 6, S. 65-70.</p>

Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-143) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-148: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Citalopram)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
1	clinicaltrials.gov [NCT01919216]	nein	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-148 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-148 hat den Stand vom 25.03.2015.

Die Suche in den Studienregistern ergab in den verschiedenen Datenbanken eine Gesamttrefferzahl von 445 für die zweckmäßige Vergleichstherapie Citalopram. Davon konnten zwei Studienregistereinträge als relevant identifiziert werden und der in Tabelle 4-148 aufgeführten Studie zugeordnet werden. Von den verbleibenden 443 ausgeschlossenen Studienregistereinträgen wurden 73 Duplikate händisch eliminiert. Die verbleibenden 370 Studien sind in Anhang 4-D2 unter Nennung der Ausschlussgründe aufgelistet.

Studienregistereinträge für die in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien wurden nicht gefunden.

4.3.2.1.1.3 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vortioxetin) und RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Citalopram)

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1 und 4.3.1.1.2) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-149: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vortioxetin) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Citalopram)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Vortioxetin						
303	ja	nein ¹	ja ¹	ja [Takeda 2009]	ja clinicaltrials.gov [NCT00672958]	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
304	ja	nein ¹	ja ¹	ja [Takeda 2010a]	ja clinicaltrials.gov [NCT00672620]	nein
305	ja	nein ¹	ja ¹	ja [Takeda 2010b]	ja clinicaltrials.gov [NCT00735709]	nein
315	ja	nein	ja	ja [Takeda 2012a]	ja clinicaltrials.gov [NCT01153009]	nein
316	ja	nein	ja	ja [Takeda 2012b]	ja clinicaltrials.gov [NCT01163266]	nein
317	nein	nein	ja	ja [Takeda 2012c]	ja clinicaltrials.gov [NCT01179516]	nein
202	nein	nein	ja	ja [Takeda 2014a]	ja clinicaltrials.gov [NCT01564862]	nein
CCT-002	nein	nein	ja	ja [Takeda 2013]	ja clinicaltrials.gov [NCT01255787]	nein
CCT-003	nein	nein	ja	ja	ja	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
				[Takeda 2014b]	clinicaltrials.gov [NCT01355081]	
11492A	ja	ja	nein	ja [Lundbeck 2008]	ja clinicaltrials.gov [NCT00839423]	nein
11984A	ja	ja	nein	ja [Lundbeck 2010]	ja clinicaltrials.gov [NCT00635219]	nein
12541A	ja	ja	nein	ja [Lundbeck 2011]	ja clinicaltrials.gov [NCT00811252]	nein
13267A	ja	ja	nein	ja [Lundbeck 2012]	ja clinicaltrials.gov [NCT01140906]	nein
14122A	nein	ja	nein	ja [Lundbeck 2013]	ja clinicaltrials.gov [NCT01422213]	nein
Citalopram						
99003	nein	ja	nein	ja [Lundbeck 2001]	-	nein
97205	nein	nein	ja	ja	-	ja [Roose et al.]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
				[Forest 2005a]		2004]
91206	ja	ja	nein	ja [Lundbeck 1994]	-	nein
89303	ja	ja	nein	ja [Lundbeck 1993a]	-	nein
89306	ja	ja	nein	ja [Lundbeck 1993b]	-	nein
99007	nein	nein	ja	ja [Forest 2001] [Forest 2005b]	-	nein
99008	nein	nein	ja	Ja [Forest 2000] [Forest 2005c]	-	nein
Fraguras 2009	nein	nein	ja	nein	-	ja [Fraguas et al. 2009]
Gastpar 2005	nein	nein	ja	nein	-	ja [Gastpar et al. 2006]
29060/785	nein	nein	ja	nein	-	ja [Glaxo Smithkline et al. 2001]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<p>einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>nein¹: in Zusammenarbeit mit H.Lundbeck A/S</p> <p>ja¹: in Zusammenarbeit mit H.Lundbeck A/S</p>						

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt, zeigen die Ergebnisse der 14 aus der Informationsbeschaffung resultierenden Vortioxetin Studien einen Beleg für eine substantielle Heterogenität der Datenlage bezüglich des Behandlungseffektes. Eine meta-analytische Zusammenfassung aller 14 Studien ist gemäß G-BA Methodik nicht sinnvoll. Diese substantielle Heterogenität wird vor allem durch regionale Faktoren verursacht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Aus diesem Grund werden für die Berechnung des indirekten Vergleichs im Folgenden nur die europäischen Vortioxetin Studien dargestellt und meta-analytisch zusammengefasst (Studie 305, 11492A, 13267A). Bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität sind diese Studienergebnisse gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in **Anhang 4-E** zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-150: Charakterisierung der eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Vortioxetin						
305	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18 - 75 Jahre), MDD (gemäß DSM- IV-TR), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate, MADRS Gesamtwert ≥ 26	Vortioxetin 1 mg/Tag (n = 140); Vortioxetin 5 mg/Tag (n = 140), Vortioxetin 10 mg/Tag (n = 140); Placebo (n = 140)	Behandlung: 8 Wochen; Sicherheits- Nachbeobachtung in Woche 12, alternativ optionaler Übergang in eine offene Sicherheitsstudie mit Vortioxetin	62 Studienzentren in Europa, Asien, Australien und Südafrika 14. August 2008 - 13. August 2009	Primärer Endpunkt: HAMD ₂₄ Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 8. Sekundäre Endpunkte: Ansprechrate in Woche 8 (ab Baseline ≥ 50 % Reduktion des HAMD ₂₄ Gesamtwertes oder ≥ 50 % Reduktion des MADRS Gesamtwertes), Remissionsrate in Woche 8 (MADRS Gesamtwert ≤ 10 oder HAMD ₁₇ Gesamtwertes ≤ 7).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Änderung von Baseline zu Woche 8 für MADRS Gesamtwert, MADRS-Einzelsymptome, HAMD ₁₇ -Gesamtwert, HAMD ₂₄ -Einzelsymptome, CGI-I Wert in Woche 8, unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche
11492A	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18 - 65 Jahre), MDD (gemäß DSM-IV-TR), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate und < 12 Monate bei Screening,	Vortioxetin 5 mg/Tag (n = 109); Vortioxetin 10 mg/Tag (n = 101); Placebo (n = 105); Venlafaxin 225 mg/Tag (n = 114)	Behandlung: 6 Wochen; 2-wöchige Ausschleichphase; Sicherheits-Nachbeobachtung in Woche 10, alternativ Übergang in optionale	49 Studienzentren in 11 Ländern: Österreich (3), Australien (3), Kanada (5), Tschechien (7), Finnland (8), Frankreich (7), Italien (2), Malaysia	Primärer Endpunkt: MADRS Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 6. Sekundäre Endpunkte: Änderung von Baseline zu Woche 6 für MADRS

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		MADRS Gesamtwert ≥ 30		Extensionsstudie	(2), Slowakei (5), Spanien (1), Schweden (6) 16. August 2006 - 20. August 2007	Einzelsymptome, HAMD ₂₄ Gesamtwert, HAMD ₂₄ Einzelsymptome, HAMD ₁₇ Gesamtwert. Ansprechrate in Woche 6 (ab Baseline ≥ 50 % Reduktion MADRS Gesamtwert oder ≥50 % Reduktion HAMD ₂₄ Gesamtwert oder ≥50 % Reduktion HAMD ₁₇ Gesamtwert), Remissionsrate in Woche 6 (MADRS Gesamtwert ≤ 10, HAMD ₁₇ Gesamtwert ≤ 7), CGI-I Wert in

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Woche 6, unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche
13267A	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 und ≤ 75 Jahre), rezidivierende MDD (gemäß DSM-IV- TR), Dauer aktuelle MDE > 3 Monate MADRS Gesamtwert ≥ 26, CGI-S ≥ 4	Vortioxetin 15 mg/Tag (n = 152); Vortioxetin 20 mg/Tag (n = 151); Placebo (n = 158); Duloxetin 60 mg/Tag (n = 147)	Behandlung: 8 Wochen; Ausschleichphase: 2 Wochen; Sicherheits- Nachbeobachtung in Woche 12 alternativ Übergang in optionale Sicherheits- Extensionsstudie;	72 Studienzentren in 13 Ländern: Belgien (2), Estland (2), Finnland (7), Frankreich (10), Deutschland (7), Lettland (5), Litauen (3), Norwegen (2), Russische Föderation (10), Slowakei (6), Südafrika (2), Schweden (4), Ukraine (12) 10. Mai 2010 - 22. September 2011	Primärer Endpunkt: MADRS Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 8. Sekundäre Endpunkte: MADRS Einzelsymptome Änderung von Baseline zu Woche 8. Ansprechrate in Woche 8 (≥ 50 % Reduktion MADRS ab Baseline), Remissionsrate in Woche 8 (MADRS Gesamtwert ≤ 10), CGI-I Wert in Woche 8

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche
Citalopram						
Fraguas 2009	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (> 65 Jahre), Herzinsuffizienz, MDD (gemäß DSM- IV), Beginn der MDD nach Beginn der kardialen Symptomatik, HAMD ₃₁ Gesamtwert ≥ 18	Citalopram (n = 19), Placebo (n = 18)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 8 Wochen	Brasilien 1999 - 2002	Primärer Endpunkt: Ansprechrate in Woche 8 (ab Baseline ≥ 50 % Reduktion des HAMD ₁₇ Gesamtwertes); Sekundäre Endpunkte: Ansprechrate in Woche 8 (ab Baseline ≥ 50 % Reduktion des MADRS Gesamtwertes), Remissionsrate in Woche 8 (HAMD ₁₇ Gesamtwert < 8 oder MADRS Gesamtwert

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						< 9) , Änderung von Baseline zu Woche 8 für MADRS Gesamtwert, HAMD ₁₇ Gesamtwert, Studienabbrüche
Gastpar 2006	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18 - 70 Jahre), erstmalige oder rezidivierende MDE (gemäß DSM-IV), moderater Schweregrad (HAMD ₁₇ Gesamtwert 20-24)	Johanniskrautextrakt STW3-VI (n = 131), Citalopram (n = 127), Placebo (n = 130)	Behandlung: 6 Wochen	Ort und Zeitraum nicht angegeben, 21 Zentren, (Rekrutierung Patienten: Oktober 2002 - Mai 2003)	Primärer Endpunkt: HAMD ₁₇ Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 6; Sekundäre Endpunkte: Ansprechrate in Woche 6 (HAMD ₁₇ < 10 in Woche 6 oder ab Baseline 50 % Reduktion des HAMD ₁₇ Gesamtwertes), unerwünschte

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Ereignisse, Studienabbrüche
99008	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene 18 - 80 Jahre), MDD (gemäß DSM- IV), MADRS Gesamtwert ≥ 22	Citalopram (n = 128), Escitalopram (n = 129), Placebo (n = 129)	Run in: 1 Woche Behandlung: 8 Wochen	22 Studienzentren in USA 30. August 1999 (erster Besuch), 23. Mai 2000 (letzter Besuch)	Primärer Endpunkt: MADRS Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 8 (Vergleich Escitalopram - Placebo); Sekundäre Endpunkte: MADRS Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 8 (Vergleich Citalopram - Placebo), Änderung von Baseline zu Woche 8 für HAMD ₂₄ Gesamtwert, HAMD ₁₇ Gesamtwert, CGI-I Wert in

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Woche 8, Ansprechrate in Woche 8 (ab Baseline \geq 50 % Reduktion des MADRS Gesamtwertes), unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche
97205	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (\geq 75 Jahre), MDD (gemäß DSM- IV), HAMD ₂₄ Gesamtwert \geq 20, Dauer aktuelle MDE \geq 4 Wochen	Citalopram (n = 87), Placebo (n = 91)	Run-in: 1 Woche Behandlung: 8 Wochen	15 Studienzentren in USA 17. November 1998 (erster Besuch), 24. Mai 2001 (letzter Besuch)	Primärer Endpunkt: HAMD ₂₄ Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 8, Sekundäre Endpunkte: Ansprechrate in Woche 8 (ab Baseline \geq 50 % Reduktion des HAMD ₂₄

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Gesamtwertes), Remissionsrate in Woche 8 (HAMD ₂₄ Gesamtwert ≤ 10), Änderung von Baseline zu Woche 8 für MADRS Gesamtwert, CGI-I Wert in Woche 8, unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche
99003	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18 - 65 Jahren), MDD (gemäß DSM- IV) MADRS Gesamtwert ≥ 22 und ≤ 40	Citalopram (n = 161), Escitalopram (n = 156), Placebo (n = 154)	Run-in: 1 Woche Behandlung: 8 Wochen	69 Studienzentren in 8 Ländern: Belgien (3), Kanada (3), Finnland (10), Frankreich (22), Norwegen (8), Schweden (2), Schweiz (4) und Großbritannien (17) 15. September 1999	Primärer Endpunkt: MADRS Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 8; Sekundäre Endpunkte: Ansprechrate in Woche 8 (ab Baseline ≥ 50 %

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					(erster Besuch), 28. Juli 2000 (letzter Besuch)	Reduktion des MADRS Gesamtwertes), Remissionsrate in Woche 8 (MADRS Gesamtwert \leq 12), MADRS Einzelsymptome Änderung von Baseline zu Woche 8, CGI-I Wert in Woche 8, unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche
99007	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18 - 65 Jahren), MDD (gemäß DSM- IV), Dauer aktuelle MDE \geq 4 Wochen, MADRS Gesamtwert \geq 22	Citalopram (n = 127), Escitalopram 10 mg/Tag (n = 124), 20 mg/Tag (n = 128), Placebo (n = 127)	Run-in: 1 Woche Behandlung: 8 Wochen	35 Studienzentren in USA 03. September 1999 (erster Besuch), 02. Juni 2000 (letzter Besuch)	Primärer Endpunkt: MADRS Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 8 (Vergleich Escitalopram - Placebo); Sekundäre

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Endpunkte: MADRS Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 8 (Vergleich Citalopram - Placebo), Änderung von Baseline zu Woche 8 für HAMD ₂₄ Gesamtwert, HAMD ₁₇ Gesamtwert, Ansprechrate in Woche 8 (ab Baseline ≥ 50 % Reduktion des MADRS Gesamtwertes), CGI-I Wert in Woche 8, unerwünschte Ereignisse,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Studienabbrüche
91206	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18 - 65 Jahre), MDD (gemäß DSM- III-R), Dauer aktuelle MDE ≥ 4 Wochen HAMD ₂₁ Gesamtwert <u>≥ 20</u>	Citalopram 10 mg (n = 131), Citalopram 20 mg (n = 130), Citalopram 40 mg (n = 131), Citalopram 60 mg (n = 129), Placebo (n = 129)	Run-in: 1 Woche Behandlung: 6 Wochen	12 Studienzentren in USA 13. Juli 1992 (Erster Patient randomisiert) 25. Juli 1993 (letzte Patientenvisite)	Primärer Endpunkt: HAMD ₂₁ Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 6; Sekundäre Endpunkte: Änderung von Baseline zu Woche 6 für MADRS Gesamtwert, Ansprechrate in Woche 6 (ab Baseline ≥ 50 % Reduktion des MADRS Gesamtwertes), Remissionsrate in Woche 6 (MADRS Gesamtwert ≤ 12 oder HAMD ₁₇)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Gesamtwert ≤ 7), CGI-I Wert in Woche 6, unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche
89303	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18 - 70 Jahre), MDD (gemäß DSM-III-R), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Wochen, MADRS Gesamtwert ≥ 22	Citalopram 20 mg/Tag (n = 70); Citalopram 40 mg/Tag (n = 64); Placebo (n = 66)	Run-in: 1 Woche Behandlung: 6 Wochen (danach optionale Erhaltungsstudie)	18 Studienzentren in Großbritannien 1989 - 1990	Primärer Endpunkt: MADRS Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 6; Sekundäre Endpunkte: HAMD ₁₇ Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 6, Ansprechrate in Woche 6 (ab Baseline ≥ 50 % Reduktion des MADRS Gesamtwertes oder ≥ 50 % Reduktion

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						des HAMD ₁₇ Gesamtwertes), Rate für komplettes Ansprechen in Woche 6 (MADRS Gesamtwert ≤ 12 oder HAMD ₁₇ Gesamtwert ≤ 7), Änderung von Baseline zu Woche 6 für MADRS- Einzelsymptome, HAMD ₁₇ Einzelsymptome, CGI-I Wert in Woche 6, unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche
89306	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18 - 70 Jahre), MDD (gemäß DSM- III-R),	Citalopram 20 mg/Tag (n = 88); Citalopram 40 mg/Tag (n = 97);	Run-in: 1 Woche Behandlung: 6 Wochen (danach optionale	20 Studienzentren in Großbritannien Dezember 1989 - Juni 1991	Primärer Endpunkt: MADRS Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Wochen, MADRS Gesamtwert ≥ 22	Placebo (n = 89)	Erhaltungsstudie)		6; Sekundäre Endpunkte: Ansprechrate in Woche 6 (ab Baseline ≥ 50 % Reduktion des MADRS Gesamtwertes), Rate für komplettes Ansprechen in Woche 6 (MADRS Gesamtwert ≤ 12), MADRS- Einzelsymptome Änderung von Baseline zu Woche 6, CGI-I Wert in Woche 6, unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche
29060/785	RCT, doppelblind,	Erwachsene (18 - 65	Citalopram	Behandlung: 6	40 Studienzentren in	Primärer Endpunkt:

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	parallel	Jahre), MDD (gemäß DSM- IV), MADRS Gesamtwert ≥ 20, HAMA Wert ≥ 17	20 mg/Tag (n = 107); Citalopram, 40 mg/Tag (n = 100); Paroxetin CR 12,5 mg/Tag (n=96), Paroxetin CR 25 mg/Tag (n=103), Placebo (n = 105) (ITT)	Wochen	USA 11. April 2001 - 29. August 2001	Ansprechrate in Woche 6 (ab Baseline ≥ 50 % Reduktion des MADRS Gesamtwertes). Sekundäre Endpunkte: MADRS Gesamtwert Änderung von Baseline zu Woche 6, unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche

Tabelle 4-151: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Citalopram	Placebo	Aktiver Vergleich	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Vortioxetin				
305	Vortioxetin 1 mg/Tag, Vortioxetin 5 mg/Tag, Vortioxetin 10 mg/Tag, (jeweils 1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag)	Placebo (1 Kapsel/Tag)		
11492A ¹	Vortioxetin 5 mg/Tag; Vortioxetin 10 mg/Tag (jeweils 1 Tablette formuliert in einer Kapsel; Einnahme von 2 Kapseln/Tag (1 Verum, 1 Placebo))	Placebo (1 Kapsel formuliert in einer (zweiten) Kapsel; Einnahme von 2 Kapseln Placebo/Tag)	Venlafaxin 225 mg/Tag (Auftitration Tag 1-4 75 mg/Tag, Tag 5-7 150 mg/Tag (jeweils 1 Kapsel Verum formuliert in einer (zweiten) Kapsel; Einnahme von 2 Kapseln/Tag (1 Verum, 1 Placebo), ab Woche 2 225 mg/Tag (jeweils 1 Kapsel Verum formuliert in einer (zweiten) Kapsel; Einnahme von 2 Kapseln Verum/Tag))	Ausschleichphase (2 Wochen, doppelblind): <u>Vortioxetin 5 mg/Tag- und Placebo Gruppen: Placebo</u> (2 Kapseln/Tag); <u>Vortioxetin 10 mg/Tag- Gruppe: Woche 1 Einnahme</u> von Vortioxetin 5 mg/Tag (Einnahme von 2 Kapseln/Tag (1 Verum, 1 Placebo)), Woche 2 Einnahme von 2 Kapseln Placebo/Tag; <u>Venlafaxin-Gruppe:</u> Venlafaxin 150 mg/Tag in Woche 1: Einnahme von 2 Kapseln/Tag (1 Verum, 1 Placebo)), Venlafaxin 75 mg/Tag in Woche 2: Einnahme von 2 Kapseln/Tag (1 Verum, 1 Placebo)
13267A	Vortioxetin 15 mg/Tag (Auftitration Woche 1 10 mg/Tag, ab Woche 2 15 mg/Tag); Vortioxetin 20 mg/Tag (Auftitration	Placebo (1 Kapsel/Tag)	Duloxetin 60 mg/Tag (Auftitration Woche 1 30 mg/Tag, ab Woche 2 60 mg/Tag). (1 Kapsel formuliert in einer (zweiten)	Ausschleichphase (2 Wochen, doppelblind): Vortioxetin- und Placebo Gruppen: Placebo (1 Kapsel/Tag); Duloxetin-Gruppe: Duloxetin 30 mg/Tag (Woche 1), Placebo (Woche 2) (jeweils 1 Kapsel formuliert in einer (zweiten)

Studie	Citalopram	Placebo	Aktiver Vergleich	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
	Woche 1 10 mg/Tag, ab Woche 2 20 mg/Tag). (jeweils 1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag)		Kapsel/Tag)	Kapsel/Tag)
Citalopram				
Fraguas et al. 2009	Citalopram 20 – 40 mg/Tag	Placebo		2-wöchige Vorbehandlung mit Placebo (einfachblind), direkt vor Studienbeginn Begin mit 1 Kapsel/Tag (= 20 mg Citalopram oder Placebo); nach 3 Wochen Erhöhung der Dosis auf 2 Kapseln/Tag (= 40 mg Citalopram oder Placebo) sofern verträglich und HAMD ₃₁ ≥ 8 Bedarfsmedikation: Zopidem 5 mg/Tag
Gastpar 2006	Citalopram 20 mg/Tag (morgens)	Placebo (morgens)	Johanniskraut- extrakt STW3-VI 900 mg/Tag (morgens)	
99008	Citalopram 20 - 40 mg/Tag	Placebo	Escitalopram 10 - 20 mg/Tag	1-wöchige Vorbehandlung mit Placebo (einfachblind), direkt vor Studienbeginn Beginn mit 1 Kapsel/Tag (= 20 mg Citalopram , 10 mg Escitalopram oder Placebo); Erhöhung der Dosis auf 2 Kapseln/Tag (= 40 mg Citalopram, 20 mg Escitalopram oder Placebo) ab Ende von Woche 3 möglich, falls kein ausreichender therapeutischer Effekt und keine limitierenden, unerwünschten Ereignisse; bei Auftreten unerwünschter Ereignisse Reduktion auf

Studie	Citalopram	Placebo	Aktiver Vergleich	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
				eine 1 Kapsel/Tag (= 20 mg Citalopram, 10 mg Escitalopram oder Placebo) möglich
97205	Citalopram 10 – 40 mg/Tag	Placebo		1-wöchige Vorbehandlung mit Placebo (einfachblind), direkt vor Studienbeginn Beginn mit 1 Tablette/Tag (= 20 mg Citalopram oder Placebo); bei Auftreten nicht vertretbarer, unerwünschter Ereignisse Reduktion auf eine 1/2 Tablette/Tag (= 10 mg Citalopram oder Placebo) - anschließend erneute Dosiserhöhung möglich; Erhöhung der Dosis auf 2 Tabletten/Tag (= 40 mg Citalopram oder Placebo) falls HAMD ₂₄ am Ende von Woche 4 > 10
99003	Citalopram 20 – 40 mg/Tag	Placebo	Escitalopram 10 – 20 mg/Tag	1-wöchige Vorbehandlung mit Placebo (einfachblind), direkt vor Studienbeginn Beginn mit 1 Tablette/Tag (= 20 mg Citalopram , 10 mg Escitalopram oder Placebo), Erhöhung der Dosis auf 2 Tabletten/Tag (= 40 mg Citalopram , 20 mg Escitalopram oder Placebo) in Woche 4 oder 6 möglich falls unzureichendes Ansprechen oder Verschlechterung der Depression; anschließende Reduktion auf 1 Tablette/Tag (= 20 mg Citalopram , 10 mg Escitalopram oder Placebo) aufgrund des Auftretens von unerwünschten Ereignissen

Studie	Citalopram	Placebo	Aktiver Vergleich	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
				jederzeit möglich.
99007	Citalopram 40 mg/Tag (Auftitration Woche 1 20mg/Tag (jeweils 1 Kapsel/Tag) danach 40 mg/Tag (jeweils 1 Kapsel/Tag))	Placebo (1 Kapsel/Tag)	Escitalopram: 10 mg/Tag für 8 Wochen(jeweils 1 Kapsel/Tag) Escitalopram 20 mg/Tag (Auftitration Woche 1 10mg/Tag (jeweils 1 Kapsel/Tag) danach 20 mg/Tag (jeweils 1 Kapsel/Tag))	1-wöchige Vorbehandlung mit Placebo (einfachblind, 1 Kapsel/Tag), direkt vor Studienbeginn
91206	Citalopram 10 mg/Tag. Citalopram 20 mg/Tag. Citalopram 40 mg/Tag (Auftitration Tag 1-3 20 mg/Tag, ab Tag 4 40 mg/Tag). Citalopram 60 mg/Tag (Auftitration Tag 1-3 20 mg/Tag, Tag 4-7 40 mg/Tag, ab Tag 8 60 mg/Tag). (jeweils 1 Tablette/Tag)	Placebo (1 Tablette/Tag)		1-wöchige Vorbehandlung mit Placebo (1 Tablette/Tag, einfachblind), direkt vor Studienbeginn
89303	Citalopram 20 mg/Tag. Citalopram 40 mg/Tag (Auftitration Woche 1 20 mg/Tag, ab Woche 2 40 mg/Tag) (jeweils 1	Placebo (1 Tablette/Tag)		1-wöchige Vorbehandlung mit Placebo (1 Tablette/Tag, einfachblind)

Studie	Citalopram	Placebo	Aktiver Vergleich	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
	Tablette/Tag)			
89306	Citalopram 20 mg/Tag. Citalopram 40 mg/Tag (Auftitration Woche 1 20 mg/Tag, ab Woche 2 40 mg/Tag) (jeweils 1 Tablette/Tag)	Placebo (1 Tablette/Tag)		1-wöchige Vorbehandlung mit Placebo (1 Tablette/Tag, einfachblind)
29060/785	Citalopram 20 mg/Tag (Auftitration Woche 1 10 mg/Tag, ab Woche 2 20 mg/Tag). Citalopram 40 mg/Tag (Auftitration Woche 1 10 mg/Tag, Woche 2 20 mg/Tag, Woche 3 30 mg/Tag, ab Woche 4 40 mg/Tag) (jeweils 1 Kapsel/Tag)	Placebo (1 Kapsel/Tag)	Paroxetin CR 12,5 mg/Tag Paroxetin CR 25 mg/Tag (Auftitration Woche 1 12,5 mg/Tag, ab Woche 2 25 mg/Tag) (jeweils 1 Kapsel/Tag)	
¹ Die Patienten erhielten 2 Kapseln/Tag, um die Verblindung zu gewährleisten; die genaue Angabe der Anzahl Kapseln Placebo und Verum pro Tag wurde abgeleitet und ist im Studienbericht nicht im Detail angegeben				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-152: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie Gruppe	N	Alter Jahre (MW ± SD)	Geschlecht w/m (%)	Kaukasier/ Andere (%)	Europäer/ US- Amerikaner/ Andere (%)	Dauer der aktuellen MDE Wochen (MW ± SD)	Schweregrad der Erkrankung (MW ± SD)		
							MADRS Baseline	HAMD ₂₄ Baseline	CGI-S Baseline
Vortioxetin									
305									
Vortioxetin 1 mg/Tag	140 (APRS)	45,4 ± 11,89	66,4/33,6	92,1/7,9	87.9/0/12.1	31,3 ± 64,47 (APTS n=140)	30,4 ± 3,01	32,5 ± 5,13	4,7 ± 0,73
Vortioxetin 5 mg/Tag	140 (APRS)	47,3 ± 11,95	62,1/37,9	85,7/14,3	85.0/0/15.0	37,3 ± 91,29 (APTS n=140)	30,6 ± 2,83	32,1 ± 5,04	4,8 ± 0,73
Vortioxetin 10 mg/Tag	140 (APRS)	46,4 ± 12,27	60,7/39,3	81,4/18,6	80.7/0/19.3	31,5 ± 84,19 (APTS n=139)	31,6 ± 3,38	33,1 ± 4,77	4,9 ± 0,76
Placebo	140 (APRS)	46,4 ± 12,26	61,4/38,6	85,7/14,3	86.4/0/13.6	21,7 ± 9,04 (APTS n=140)	30,6 ± 2,89	32,7 ± 4,40	4,8 ± 0,80
11492A						<i>Tage (MW ± SD)</i>			
Vortioxetin 5 mg/Tag	108 (APTS)	43,8 ± 11,6	64,8/35,2	93,5/6,5	78.9/0/21.1 (APRS)	161 ± 60	34,1 ± 2,6 (FAS n=108)	29,9 ± 5,4 (FAS n=108)	5,2 ± 0,7 (FAS n=108)
Vortioxetin 10 mg/Tag	100 (APTS)	42,3 ± 11,5	66,0/34,0	89,0/11,0	80.2/0/19.8 (APRS)	163 ± 68	34,0 ± 2,8 (FAS n=100)	29,3 ± 5,6 (FAS n=100)	5,1 ± 0,7 (FAS n=100)
Venlafaxin 225 mg	113 (APTS)	45 ± 10,3	54,9/45,1	92,0/8,0	80.7/0/19.3 (APRS)	163 ± 68	34,2 ± 3,1 (FAS n=112)	29,4 ± 5,0 (FAS n=112)	5,2 ± 0,7 (FAS n=112)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter Jahre (MW ± SD)	Geschlecht w/m (%)	Kaukasier/ Andere (%)	Europäer/ US- Amerikaner/ Andere (%)	Dauer der aktuellen MDE Wochen (MW ± SD)	Schweregrad der Erkrankung (MW ± SD)		
							MADRS Baseline	HAMD ₂₄ Baseline	CGI-S Baseline
Placebo	105 (APTS)	42 ± 10,9	65,7/34,3	93,3/6,7	80.0/0/20.0 (APRS)	176 ± 82	33,9 ± 2,7 (FAS n=105)	29,7 ± 5,0 (FAS n=105)	5,1 ± 0,7 (FAS n=105)
13267A				<i>Weiss/ Andere</i>		<i>Tage (MW ± SD)</i>			
Vortioxetin 15 mg/Tag	151 (APTS)	47,02 ± 14,61	64,2/35,8	99,3/0,7	98.0/0/2.0 (APRS)	208,8 ± 219,8 (FAS n=149)	31,8 ± 3,4 (FAS n=149)	nicht erhoben	4,9 ± 0,6 (FAS n=149)
Vortioxetin 20 mg/Tag	151 (APTS)	46,15 ± 13,43	60,3/39,7	96,7/3,3	97.4/0/2.6 (APRS)	201,0 ± 139,8 (FAS n=151)	31,2 ± 3,4 (FAS n=151)	nicht erhoben	4,8 ± 0,7 (FAS n=151)
Duloxetin 60 mg/Tag	147 (APTS)	45,57 ± 13,55	69,4/30,6	98,0/2,0	98.0/0/2.0 (APRS)	200,9 ± 126,4 (FAS n=146)	31,2 ± 3,5 (FAS n=146)	nicht erhoben	4,8 ± 0,7 (FAS n=146)
Placebo	158 (APTS)	48,13 ± 13,11	69,6/30,4	98,7/1,3	98.1/0/1.9 (APRS)	207,6 ± 135,8 (FAS n=158)	31,5 ± 3,6 (FAS n=158)	nicht erhoben	4,9 ± 0,7 (FAS n=158)
Citalopram									
Fraguas 2009				<i>Weiß/ Andere</i>					
Citalopram	19	74,4 ± 6,0	47,4/52,6	78,9/21,1	0/0/100	na	21,9 ± 5,6	na	nicht erhoben
Placebo	18	72,6 ± 4,6	55,5/44,5	77,8/22,2	0/0/100	na	22,11 ± 4,6	na	nicht erhoben
Gastpar 2006									
Citalopram	127 (ITT)	49,3 ± 10,7	64,6/35,4	na	na	na	nicht erhoben	nicht erhoben	na

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter Jahre (MW ± SD)	Geschlecht w/m (%)	Kaukasier/ Andere (%)	Europäer/ US- Amerikaner/ Andere (%)	Dauer der aktuellen MDE Wochen (MW ± SD)	Schweregrad der Erkrankung (MW ± SD)		
							MADRS Baseline	HAMD ₂₄ Baseline	CGI-S Baseline
Johannis- krautextrakt STW3-VI	131 (ITT)	50,8 ± 12,1	65,6/34,4	na	na	na	nicht erhoben	nicht erhoben	na
Placebo	130 (ITT)	49,4 ± 12,7	73,1/26,9	na	na	na	nicht erhoben	nicht erhoben	na
99008									
Citalopram	123 (APTS)	42,1 ± 12,7	48,8/51,2	86,2/13,8	0/100/0	na	28,3 ± 0,5 (FAS n=119)	25,0 ± 0,5 (FAS n=119)	4,3 ± 0,05 (FAS n=119)
Escitalopram	125 (APTS)	41,4 ± 11,9	52,0/48,0	81,6/18,4	0/100/0	na	28,7 ± 0,4 (FAS n=124)	24,8 ± 0,5 (FAS n=124)	4,3 ± 0,05 (FAS n=124)
Placebo	127 (APTS)	42,2 ± 12,5	58,3/41,7	81,9/18,1	0/100/0	na	28,8 ± 0,4 (FAS n=125)	25,0 ± 0,5 (FAS n=125)	4,3 ± 0,05 (FAS n=125)
97205						<i>Monate (Median)</i>			
Citalopram	87 (APRS)	79,9 ± 4,0	54,0/46,0	94,3/5,7	0/100/0	17,7 (ITT n=84)	24,4 ± 5,9 (ITT n=84)	24,4 ± 4,3 (ITT n=84)	4,2 ± 0,4 (ITT n=84)
Placebo	91 (APRS)	79,3 ± 4,7	62,6/37,4	92,3/7,7	0/100/0	12,2 (ITT n=90)	25,0 ± 5,9 (ITT n=90)	24,2 ± 3,9 (ITT n=90)	4,3 ± 0,5 (ITT n=90)
99003									
Citalopram	160 (APTS)	44 ± 11	69,4/30,6	97,5/2,5	95,7/0/4,3	na	29,2 ± 4,2 (FAS n=159)	nicht erhoben	4,30 ± 0,74 (FAS n=159)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter Jahre (MW ± SD)	Geschlecht w/m (%)	Kaukasier/ Andere (%)	Europäer/ US- Amerikaner/ Andere (%)	Dauer der aktuellen MDE Wochen (MW ± SD)	Schweregrad der Erkrankung (MW ± SD)		
							MADRS Baseline	HAMD ₂₄ Baseline	CGI-S Baseline
Escitalopram	155 (APTS)	43 ± 11	74,8/25,2	98,7/1,3	95.5/0/4.5	na	29,0 ± 4,3 (FAS n=155)	nicht erhoben	4,34 ± 0,78 (FAS n=155)
Placebo	154 (APTS)	43 ± 12	72,1/27,9	100,0/0,0	94.2/0/5.8	na	28,7 ± 4,0 (FAS n=154)	nicht erhoben	4,22 ± 0,79 (FAS n=154)
99007									
Citalopram	125 (APTS)	40,0 ± 11,5	62,4/37,6	80,8/19,2	0/100/0	na	29,2 ± 4,5 (ITT n=125)	25,9 ± 5,9 (ITT n=125)	4,3 ± 0,6 (ITT n=125)
Escitalopram 10 mg/Tag	119 (APTS)	40,6 ± 12,3	70,6/29,4	86,6/13,4	0/100/0	na	28,0 ± 4,9 (ITT n=118)	24,3 ± 6,2 (ITT n=118)	4,2 ± 0,5 (ITT n=118)
Escitalopram 20 mg/Tag	125 (APTS)	39,6 ± 12,1	67,2/32,8	82,4/17,6	0/100/0	na	28,9 ± 4,6 (ITT n=123)	25,8 ± 5,7 (ITT n=123)	4,3 ± 0,6 (ITT n=123)
Placebo	122 (APTS)	40,3 ± 10,6	59,0/41,0	86,1/13,9	0/100/0	na	29,5 ± 5,0 (ITT n=119)	25,8 ± 5,9 (ITT n=119)	4,2 ± 0,5 (ITT n=119)
91206				<i>Weiß/ Andere</i>					
Citalopram 10 mg/Tag	131 (APRS)	38 ± na	63/37	87/13	0/100/0	156,0 ± na	27,6 ± na	nicht erhoben	na
Citalopram 20 mg/Tag	130 (APRS)	39 ± na	66/34	92/8	0/100/0	173,0 ± na	27,2 ± na	nicht erhoben	na
Citalopram 40 mg/Tag	131 (APRS)	39 ± na	60/40	90/10	0/100/0	133,8 ± na	27,8 ± na	nicht erhoben	na

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter Jahre (MW ± SD)	Geschlecht w/m (%)	Kaukasier/ Andere (%)	Europäer/ US- Amerikaner/ Andere (%)	Dauer der aktuellen MDE Wochen (MW ± SD)	Schweregrad der Erkrankung (MW ± SD)		
							MADRS Baseline	HAMD ₂₄ Baseline	CGI-S Baseline
Citalopram 60 mg/Tag	129 (APRS)	38 ± na	53/47	90/10	0/100/0	150,1 ± na	27,4 ± na	nicht erhoben	na
Placebo	129 (APRS)	38 ± na	55/45	84/16	0/100/0	155,4 ± na	27,1 ± na	nicht erhoben	na
89303		<i>Median</i>							
Citalopram 20 mg/Tag	70 (APRS)	41	67,14/32,86	na	100/0/0	na	33,3 ± 7,7	nicht erhoben	na
Citalopram 40 mg/Tag	64 (APRS)	42	73,44/26,56	na	100/0/0	na	32,6 ± 7,0	nicht erhoben	na
Placebo	66 (APRS)	42	68,18/31,82	na	100/0/0	na	33,3 ± 8,3	nicht erhoben	na
89306		<i>Median</i>							
Citalopram 20 mg/Tag	88 (APRS)	46	65,91/34,09	na	100/0/0	na	32,7 ± 7,5	nicht erhoben	na
Citalopram 40 mg/Tag	97 (APRS)	42	56,70/43,30	na	100/0/0	na	31,3 ± 6,4	nicht erhoben	na
Placebo	89 (APRS)	41	70,79/29,21	na	100/0/0	na	33,1 ± 6,8	nicht erhoben	na
29060/785			<i>w/m (n)</i>	<i>Weiß/Andere (%)</i>					
Citalopram 20 mg/Tag	105 (ITT- Safety)	38,4 ± 11,3	58/47	76,2/23,8	0/100/0	na	31,4 ± na (ITT-Efficacy n=104)	nicht erhoben	4,5 ± na (ITT-Efficacy n=104)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter Jahre (MW ± SD)	Geschlecht w/m (%)	Kaukasier/ Andere (%)	Europäer/ US- Amerikaner/ Andere (%)	Dauer der aktuellen MDE Wochen (MW ± SD)	Schweregrad der Erkrankung (MW ± SD)		
							MADRS Baseline	HAMD ₂₄ Baseline	CGI-S Baseline
Citalopram 40 mg/Tag	97 (ITT- Safety)	39,6 ± 11,1	57/40	72,2/27,8	0/100/0	na	31,0 ± na (ITT-Efficacy n=95)	nicht erhoben	4,5 ± na (ITT-Efficacy n=95)
Paroxetin CR 12,5 mg/Tag	94 (ITT- Safety)	41,2 ± 12,3	57/37	71,3/28,7	0/100/0	na	31,7 ± na (ITT-Efficacy n=93)	nicht erhoben	4,6 ± na (ITT-Efficacy n=93)
Paroxetin CR 25 mg/Tag	98 (ITT- Safety)	41,5 ± 12,1	61/37	76,5/23,5	0/100/0	na	31,4 ± na (ITT-Efficacy n=97)	nicht erhoben	4,6 ± na (ITT-Efficacy n=97)
Placebo	102 (ITT- Safety)	40,2 ± 11,5	57/45	75,5/24,5	0/100/0	na	31,7 ± na (ITT-Efficacy n=101)	nicht erhoben	4,5 ± na (ITT-Efficacy n=101)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Vortioxetin

305

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Vortioxetin nach 8 Wochen Behandlung bei Patienten mit einer MDD im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 75 Jahre) mit der primären Diagnose einer MDE gemäß den Kriterien des DSM-IV-TR eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein MADRS-Gesamtwert von ≥ 26 und eine Dauer der aktuellen MDE von ≥ 3 Monaten. Vortioxetin wurde in der 4-armigen Studie in den festen Dosierungen von 1 mg/Tag, 5 mg/Tag und 10 mg/Tag versus Placebo untersucht. Da die Behandlung mit Vortioxetin 1 mg/Tag nicht der aktuellen Zulassung von Vortioxetin in Deutschland entspricht, wird dieser Behandlungsarm im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt. Das Verhältnis der Randomisierung betrug 1:1:1:1. Die doppelblinde Behandlungsdauer betrug 8 Wochen. Primärer Endpunkt war die Änderung des HAMD₂₄-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 8. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-150 aufgeführt.

11492A

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Vortioxetin nach 6 Wochen Behandlung bei Patienten mit einer MDD im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 65 Jahre) mit der primären Diagnose einer MDE gemäß den Kriterien des DSM-IV-TR eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein MADRS-Gesamtwert von ≥ 30 und eine Dauer der aktuellen MDE von ≥ 3 und < 12 Monaten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:1 auf die vier Behandlungsarme Vortioxetin 5 mg/Tag, Vortioxetin 10 mg/Tag, Placebo oder Venlafaxin 225 mg/Tag randomisiert. Die doppelblinde Behandlungsdauer betrug 6 Wochen mit einer sich anschließenden 2-wöchigen, doppelblinden Ausschleichphase. Die Patienten erhielten entweder Vortioxetin in einer festen Dosierung (5 mg/Tag oder 10 mg/Tag), Placebo oder Venlafaxin (225 mg/Tag, schrittweise Auftitration während der ersten Woche – Tag 1-4 75 mg/Tag, Tag 5-7 150 mg /Tag, ab Tag 8 225 mg/Tag). Während der 2-wöchigen, doppelblinden Ausschleichphase erhielten die Patienten des Vortioxetin 5 mg-Arms und des Placebo-Arms Placebo und die Patienten des Vortioxetin 10 mg-Arms in der ersten Woche Vortioxetin 5mg/Tag und in der zweiten Woche Placebo. Im Venlafaxin-Arm wurde die Behandlung ausschleichend in Übereinstimmung mit

der entsprechenden Fachinformation über zwei Wochen abgesetzt (erste Woche 150 mg/Tag, zweite Woche 75 mg/Tag). Primärer Endpunkt war die Änderung des MADRS-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 6. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-150 aufgeführt.

13267A

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Vortioxetin nach 8 Wochen Behandlung bei Patienten mit einer MDD zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 75 Jahre) mit der primären Diagnose einer MDE im Rahmen einer rezidivierenden MDD gemäß den Kriterien des DSM-IV-TR eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein MADRS-Gesamtwert von ≥ 26 , ein CGI-S Wert von ≥ 4 und die Dauer der aktuellen MDE von > 3 Monaten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:1 auf die vier Behandlungsarme Vortioxetin 15 mg/Tag (Auftitration: Woche 1 10 mg/Tag ab Woche 2 15 mg/Tag), Vortioxetin 20 mg/Tag (Auftitration: Woche 1 10 mg/Tag ab Woche 2 20 mg/Tag), Placebo oder Duloxetin 60 mg/Tag (Auftitration: Woche 1 30 mg/Tag ab Woche 2 60 mg/Tag) randomisiert. Die doppelblinde Behandlungsdauer betrug 8 Wochen mit einer sich anschließenden 2-wöchigen Ausschleichphase. Während dieser doppelblinden Ausschleichphase erhielten die Patienten der Vortioxetin-Arme und des Placebo-Arms Placebo. Bei den Patienten des Duloxetin-Arms wurde die Therapie in Übereinstimmung mit der entsprechenden Fachinformation ausschleichend abgesetzt (erste Woche Duloxetin 30 mg/Tag, zweite Woche Placebo). Primärer Endpunkt war die Änderung des MADRS-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 8. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-150 aufgeführt.

Die relevanten Vortioxetin-Studien untersuchten alle die antidepressive Wirkung von Vortioxetin und betrachten zusätzlich auch die mit dem Wirkstoff verbundene Sicherheit und Verträglichkeit.

Alle Studien wurden randomisiert, kontrolliert, doppelblind und parallel durchgeführt. Die Patientenpopulation bestand aus erwachsenen Patienten mit einer Major Depression (MDD) im Alter zwischen 18 und 75 Jahren in den Studien 305 und 13267A und im Alter zwischen 18 und 65 Jahre in Studie 11492A.

Die doppelblinde Behandlungsphase dauerte 6 Wochen in Studie 11492A bzw. 8 Wochen in den anderen beiden Studien.

Die Studien enthielten keine Placebo-Run-in Phase. In 2 der 3 Vortioxetin-Studien folgte der doppelblinden Behandlungsphase eine 2-wöchige, doppelblinde Ausschleichphase, in der die Dosis der Wirksubstanzen sequentiell reduziert wurde oder Placebo verabreicht wurde.

Die Studien wurden in Europa, Nordamerika, Asien/Ozeanien, Australien und Südafrika im Zeitraum zwischen 2006 und 2011 durchgeführt.

Alle Studien untersuchten als aktive Substanz Vortioxetin und waren Placebo-kontrolliert. In der Studie 13267A wurde zwecks Validierung des Studiendesigns das zugelassene Antidepressivum Duloxetin als Referenzarm mitgeführt. In der Studie 11492A wurde das zugelassene Antidepressivum Venlafaxin als Referenzarm mitgeführt. Die Verabreichung der Medikation erfolgte in 2 der 3 Vortioxetin-Studien als 1 Kapsel (außer in Studie 11492A 2 Kapseln/Tag) pro Tag.

Die in den einzelnen Studien untersuchten Vortioxetin-Dosierungen lagen zwischen 1 mg/Tag und 20 mg/Tag und wurden als feste Dosis verabreicht. In Studie 13267A wurden Vortioxetin-Dosierungen von 15 mg/Tag und 20 mg/Tag verwendet, welche dann auftitriert wurde (Woche 1 10 mg/Tag; ab Woche 2 die Zieldosis). In diesem Dossier werden nur die in Deutschland zugelassenen Dosierungen berücksichtigt (5 mg/Tag, 10 mg/Tag, 15 mg/Tag und 20 mg/Tag).

In allen Studien wurde die Veränderung auf einer Depressionsskala (MADRS oder HAMD₂₄) von Baseline zu Studienende untersucht. Dies war in allen 3 Studien auch der primäre Endpunkt. In allen Studien wurden außerdem die Ansprechrate (mittels MADRS und/oder HAMD₂₄), die Remissionsrate (mittels MADRS und/oder HAMD₁₇), die Veränderung des Allgemeinzustandes (mittels CGI-I), die Veränderung der kognitiven Fähigkeiten (mittels MADRS Einzelsymptom 6 und/oder HAMD Einzelsymptom 8), die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen und die Studienabbruchraten ausgewertet.

Das Durchschnittsalter in den Studien lag zwischen etwa 42 und etwa 48 Jahren. In allen Studien wurden mehr Frauen als Männer (60-69% Frauen) eingeschlossen.

Der Schweregrad der Depression der eingeschlossenen Patienten zu Beginn der Studien wurde in allen Studien anhand von MADRS und CGI-S bestimmt. Der durchschnittliche MADRS Gesamtwert lag zu Beginn bei Werten zwischen etwa 30 und etwa 34. Der durchschnittliche CGI-S Wert lag zu Beginn bei Werten zwischen etwa 4.7 und etwa 5.2. In 2 der 3 Vortioxetin-Studien wurde ergänzend der HAMD₂₄ Gesamtwert bestimmt. Der HAMD₂₄ Gesamtwert betrug, wenn angegeben, etwa 29 bis etwa 33.

Die ethnische Zugehörigkeit der Patienten wurde allen 3 Studien angegeben. Der weit überwiegende Anteil der Patienten in den Studien war Kaukasisch bzw. Weiß (81-99% Kaukasier bzw. Weiß), dies entsprechend der Bevölkerungsstruktur in Deutschland.

Bezüglich Patienten, Interventionen, Kontrollgruppen, Endpunkten und Studientyp sind die Vortioxetin-Studien somit insgesamt ausreichend vergleichbar.

Citalopram

Fraguas 2009

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit und Sicherheit von Citalopram nach 8 Wochen Behandlung bei älteren Patienten mit einer MDD und chronischer Herzinsuffizienz im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene, ältere Patienten (>65 Jahre) mit der Diagnose einer Herzinsuffizienz (Linksventrikuläres Ejakulationsvolumen <50%) und stabilen kardiovaskulärem Zustand und zusätzlicher Diagnose einer MDD gemäß den Kriterien des DSM-IV eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein HAMD₃₁-Gesamtwert von ≥ 18 und Beginn der MDD nach Beginn der kardialen Erkrankung. In der 2-armigen Studie wurde Citalopram versus Placebo untersucht. Nach einer 2-wöchigen, einfachblinden Vorbehandlung mit Placebo begann die 8-wöchige, doppelblinde Behandlungsphase. Zu Beginn der doppelblinden Behandlung erhielten die Patienten eine Kapsel/Tag (=Citalopram 20mg oder Placebo). Je nach Ansprechen und Verträglichkeit war nach 3 Wochen eine Erhöhung der Dosis auf 2 Kapseln/Tag (=Citalopram 40mg oder Placebo) möglich. Primärer Endpunkt war die Ansprechrates in Woche 8 gemessen mittels HAMD₁₇. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-150 aufgeführt.

Gastpar 2006

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Johanniskrautextrakt STW3-VI nach 6 Wochen Behandlung bei Patienten mit einer mittelgradigen MDE im Vergleich zu Citalopram und Placebo zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (18 – 70 Jahre) mit der Diagnose einer erstmaligen oder rezidivierenden, mittelgradigen MDE gemäß den Kriterien des DSM-IV eingeschlossen. Der Schweregrad wurde als Einschlusskriterium definiert mit HAMD₁₇-Gesamtwert zwischen 20 und 24. Die 3-armige Studie untersuchte in festen Dosierungen Johanniskrautextrakt STW3-VI (900mg/d), Citalopram (20 mg/d) und Placebo. Das Verhältnis der Randomisierung betrug 1:1:1. Die doppelblinde Behandlungsdauer betrug 6 Wochen. Primärer Endpunkt war die Nicht-Unterlegenheit von Johanniskrautextrakt STW3-VI im Vergleich zu Citalopram und die Überlegenheit von Johanniskrautextrakt STW3-VI im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung der mittelgradigen MDE zu zeigen gemessen anhand der Änderung des HAMD₁₇-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 6. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-150 aufgeführt.

99008

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit und Sicherheit von Escitalopram nach 8 Wochen Behandlung bei Patienten mit einer MDD im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 80 Jahre) mit der primären Diagnose einer MDD gemäß den Kriterien des DSM-IV eingeschlossen. Ein weiteres Einschlusskriterium war ein MADRS-Gesamtwert von ≥ 22 . Das Verhältnis der Randomisierung betrug in der 3-armigen, flexibel dosierten Studie 1:1:1. Nach einer 1-wöchigen, einfachblinden Vorbehandlung mit Placebo begann die 8-wöchige, doppelblinde Behandlungsphase. Zu Beginn der doppelblinden Behandlung erhielten die Patienten eine Kapsel/Tag (=Citalopram 20mg, Escitalopram 10mg oder Placebo). Je nach Ansprechen und Verträglichkeit war nach 3 Wochen eine Erhöhung der Dosis auf 2 Kapseln/Tag (=Citalopram 40mg, Escitalopram 20 mg oder Placebo) möglich. Beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen konnte eine Reduktion auf 1 Kapsel/Tag erfolgen. Primärer Endpunkt war die Änderung des MADRS-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 8 unter Escitalopram im Vergleich zu Placebo. Ein sekundärer Endpunkt war die Änderung des MADRS-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 8 unter Citalopram im Vergleich zu Placebo. Weitere patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-150 aufgeführt.

97205

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit und Sicherheit von Citalopram nach 8 Wochen Behandlung bei älteren Patienten mit einer MDD im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene, ältere Patienten (≥ 75 Jahre) mit der Diagnose einer MDD gemäß den Kriterien des DSM-IV eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein HAMD₂₄-Gesamtwert von ≥ 20 und eine Dauer der aktuellen MDE von ≥ 4 Wochen. Citalopram wurde in der 2-armigen Studie in flexibler Dosierung (10 – 40 mg/Tag) versus Placebo untersucht. Das Verhältnis der Randomisierung betrug 1:1. Nach einer 1-wöchigen, einfachblinden Vorbehandlung mit Placebo begann die 8-wöchige, doppelblinde Behandlungsphase. Zu Beginn der doppelblinden Behandlung erhielten die Patienten eine Tablette/Tag (=Citalopram 20mg oder Placebo). Beim Auftreten von nicht vertretbaren, unerwünschten Ereignissen konnte eine Reduktion auf eine 1/2 Tablette/Tag (=Citalopram 10mg oder Placebo) erfolgen. Eine erneute Dosiserhöhung im weiteren Verlauf war möglich. Bei unzureichendem Ansprechen konnte am Ende von Woche 4 eine Erhöhung der Dosis auf 2 Tabletten/Tag (=Citalopram 40mg oder Placebo) erfolgen. Primärer Endpunkt war die Änderung des HAMD₂₄-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 8. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-150 aufgeführt.

99003

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit und Sicherheit von Escitalopram nach 8 Wochen Behandlung bei Patienten mit einer MDD im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie mit Citalopram in flexibler Dosierung als Referenzarm. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18

und ≤ 65 Jahre) mit der primären Diagnose einer MDD gemäß den Kriterien des DSM-IV eingeschlossen. Ein weiteres Einschlusskriterium war ein MADRS-Gesamtwert zwischen ≥ 22 und ≤ 40 . Das Verhältnis der Randomisierung betrug in der 3-armigen, flexibel dosierten Studie 1:1:1. Nach einer 1-wöchigen, einfachblinden Vorbehandlung mit Placebo begann die 8-wöchige, doppelblinde Behandlungsphase. Zu Beginn der doppelblinden Behandlung erhielten die Patienten eine Tablette/Tag (=Citalopram 20mg, Escitalopram 10mg oder Placebo). Bei unzureichendem Ansprechen war in Woche 4 oder Woche 6 eine Erhöhung der Dosis auf 2 Tabletten/Tag (=Citalopram 40mg, Escitalopram 20 mg oder Placebo) möglich. Beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen konnte jederzeit eine Reduktion auf 1 Tablette/Tag erfolgen. Primärer Endpunkt war die Änderung des MADRS-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 8. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-150 aufgeführt.

99007

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit und Sicherheit von Escitalopram nach 8 Wochen Behandlung bei Patienten mit einer MDD im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 65 Jahre) mit der primären Diagnose einer MDD gemäß den Kriterien des DSM-IV eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein MADRS-Gesamtwert von ≥ 22 und eine Dauer der aktuellen MDE von ≥ 4 Wochen. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:1 auf die vier Behandlungsarme randomisiert. Nach einer 1-wöchigen, einfachblinden Vorbehandlung mit Placebo begann die 8-wöchige, doppelblinde Behandlungsphase. Die Patienten erhielten entweder Escitalopram 10 mg/Tag, Escitalopram 20 mg/Tag (Auftitration: Woche 1 10mg/Tag, ab Woche 2 Zieldosis), Citalopram 40 mg/Tag (Auftitration: Woche 1 20mg/Tag, ab Woche 2 Zieldosis) oder Placebo. Primärer Endpunkt war die Änderung des MADRS-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 8 unter Escitalopram im Vergleich zu Placebo. Ein sekundärer Endpunkt war die Änderung des MADRS-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 8 unter Citalopram im Vergleich zu Placebo. Weitere patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-150 aufgeführt.

91206

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit und Sicherheit von Citalopram nach 6 Wochen Behandlung bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren MDD im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 65 Jahre) mit der primären Diagnose einer MDD gemäß den Kriterien des DSM-III eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein HAMD₂₁-Gesamtwert von ≥ 20 und eine Dauer der aktuellen MDE von ≥ 4 Wochen. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:1:1 auf die fünf Behandlungsarme randomisiert. Nach

einer 1-wöchigen, einfachblinden Vorbehandlung mit Placebo begann die 6-wöchige, doppelblinde Behandlungsphase. Die Patienten erhielten entweder Citalopram 10 mg/Tag, Citalopram 20 mg/Tag, Citalopram 40 mg/Tag (Auftitration: Tag 1-3 20mg/Tag, ab Tag 4 Zieldosis), Citalopram 60 mg/Tag (Auftitration: Tag 1-3 20mg/Tag, Tag 4-7 40 mg/Tag, ab Tag 8 Zieldosis) oder Placebo. Da die Behandlung mit Citalopram 60 mg/Tag nicht der aktuellen Zulassung von Citalopram in Deutschland entspricht, wird dieser Behandlungsarm im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt. Primärer Endpunkt war die Änderung des HAMD₂₁-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 6. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-150 aufgeführt.

89303

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Citalopram nach 6 Wochen Behandlung bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren MDD im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 70 Jahre) mit der primären Diagnose einer MDD gemäß den Kriterien des DSM-III-R eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein MADRS-Gesamtwert von ≥ 22 und eine Dauer der aktuellen MDE von ≥ 3 Wochen. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 auf die 3 Behandlungsarme randomisiert. Nach einer 1-wöchigen, einfachblinden Vorbehandlung mit Placebo begann die 6-wöchige, doppelblinde Behandlungsphase. Die Patienten erhielten entweder Citalopram 20 mg/Tag, Citalopram 40 mg/Tag (Auftitration: Woche 1 20mg/Tag, ab Woche 2 Zieldosis) oder Placebo. Primärer Endpunkt war die Änderung des MADRS-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 6. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-150 aufgeführt.

89306

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Citalopram nach 6 Wochen Behandlung bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren MDD im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 70 Jahre) mit der primären Diagnose einer MDD gemäß den Kriterien des DSM-III-R eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein MADRS-Gesamtwert von ≥ 22 und eine Dauer der aktuellen MDE von ≥ 3 Wochen. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 auf die 3 Behandlungsarme randomisiert. Nach einer 1-wöchigen, einfachblinden Vorbehandlung mit Placebo begann die 6-wöchige, doppelblinde Behandlungsphase. Die Patienten erhielten entweder Citalopram 20 mg/Tag, Citalopram 40 mg/Tag (Auftitration: Woche 1 20mg/Tag, ab Woche 2 Zieldosis) oder Placebo. Primärer Endpunkt war die Änderung des MADRS-Gesamtwertes von Baseline zu Woche 6. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-150 aufgeführt.

29060/785

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Paroxetin CR und Citalopram nach 6 Wochen Behandlung einer MDD mit Angst im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 65 Jahre) mit der primären Diagnose einer MDD gemäß den Kriterien des DSM-IV eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein MADRS-Gesamtwert von ≥ 20 und ein HAM-A Gesamtwert von ≥ 17 . Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:1:1 auf die 5 Behandlungsarme randomisiert. Die doppelblinde Behandlungsphase dauerte 6 Wochen. Die Patienten erhielten entweder Paroxetin CR 12,5 mg/Tag (kontrollierte Wirkstofffreisetzung), Paroxetin CR 25 mg/Tag (kontrollierte Wirkstofffreisetzung; Auftitration Woche 1 12,5 mg/Tag, ab Woche 2 Zieldosis), Citalopram 20 mg/Tag (Auftitration: Woche 1 10mg/Tag, ab Woche 2 Zieldosis), Citalopram 40 mg/Tag (Auftitration: Woche 1 10mg/Tag, Woche 2 20 mg/Tag, woche 3 30 mg/Tag, ab Woche 4 Zieldosis) oder Placebo. Primärer Endpunkt war die Ansprechrates in Woche 6 gemessen mittels MADRS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-150 aufgeführt.

Die Angaben zu den Studien Fraguas 2009 und Gastpar 2006 wurden aus den Publikationen entnommen. Für die Studien 99008, 99003, 99007, 91206, 89303 und 89306 wurden die originalen Studienberichte verwendet. Zusätzlich wurden für die Studien 99008 und 99007 Daten aus Studienzusammenfassungen verwendet. Die Angaben für die Studie 97205 basieren auf der Publikation und der Studienzusammenfassung und für die Studie 29060/785 auf der Studienzusammenfassung.

Generell findet vor Einschluss in eine Studie ein Gespräch zwischen behandelndem Arzt und Patient statt, in dem die individuelle Therapie erarbeitet und festgelegt wird. Eine individuelle Therapie schließt pharmakologische und nicht-pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten mit ein (z.B. Psychotherapie). Zusätzlich ist im Rahmen der Einverständniserklärung auf weitere Therapiemöglichkeiten wie z.B. Psychotherapie hingewiesen worden, für welche sich Arzt und Patient im Bedarfsfall hätten entscheiden können. Für die in die Dossier-relevanten Studien eingeschlossenen Patienten ist eine begleitende Psychotherapie von Arzt und Patienten als nicht notwendig erachtet worden. Es wurden keine Patienten mit einer begleitenden Psychotherapie eingeschlossen.

Die relevanten Studien untersuchten alle die antidepressive Wirkung von Citalopram und betrachten zusätzlich auch die mit dem Wirkstoff verbundenen Sicherheit und Verträglichkeit.

Alle Studien wurden randomisiert, kontrolliert, doppelblind und parallel durchgeführt. Die Patientenpopulation bestand aus erwachsenen Patienten mit einer Major Depression (MDD) im Alter 18 bis 65 Jahre (Studie 99003, 99007, 91206, 29060/785), 18 bis 70 Jahre (Studie

Gastpar 2006, 89303, 89306), 18 bis 80 Jahre (Studie 99008), >65 Jahre (Studie Fraguas 2009) oder ≥ 75 Jahre (Studie 97205).

Die doppelblinde Behandlungsphase dauerte in 5 der 10 Studien 8 Wochen (Fraguas 2009, 99008, 97205, 99003, 99007) und in den weiteren 5 Studien 6 Wochen (Gastpar 2006, 91206, 89303, 89306, 29060/785). In 8 der 10 Studien wurden die Patienten vor der doppelblinden Behandlungsphase einfachblind mit Placebo behandelt. Diese Vorbehandlungsphase dauerte 1 Woche, außer in einer Studie (Fraguas 2009: 2 Wochen).

Die Studien wurden, sofern Ort und Zeitraum der Durchführung angegeben waren, in Europa, Nord- und Südamerika im Zeitraum zwischen 1989 und 2003 durchgeführt.

Alle Studien untersuchten als aktive Substanz Citalopram und waren placebo-kontrolliert. Die Studien Gastpar 2006, 99008, 99003 und 99007 untersuchten zusätzlich zu Citalopram eine weitere aktive Substanz (Gastpar 2006: Johanniskrautextrakt STW3-VI; 99008, 99003 und 99007: Escitalopram; 29060/785: Paroxetin CR).

Die Citalopram-Dosis betrug in den einzelnen Studien zwischen 10 mg/Tag und 60 mg/Tag. In den Studien Fraguas 2009, 99008, 97205 und 99003 wurde Citalopram flexibel mit 20 oder 40 mg/Tag (außer 97205 10, 20 oder 40 mg/Tag) dosiert in Abhängigkeit vom Ausmaß des therapeutischen Effekts und der Verträglichkeit. In den anderen 6 Studien wurde Citalopram mit vorab festgelegten Dosierungen verabreicht. In diesem Dossier werden nur die in Deutschland zugelassenen Dosierungen berücksichtigt (10 mg/Tag, 20 mg/Tag, 40 mg/Tag).

Das Durchschnittsalter in den Studien lag zwischen 38 und 51 Jahren, außer in den Studien, die bei älteren Patienten durchgeführt wurden (Fraguas 2009 (72 – 74 Jahre); 97205 (79 Jahre)).

In der Mehrzahl der Studien wurden mehr Frauen als Männer eingeschlossen (53-75% Frauen). In den Studien Fraguas 2009 und 99008 war die Anzahl weiblicher und männlicher Patienten etwa vergleichbar groß.

Der Schweregrad der Depression der eingeschlossenen Patienten zu Beginn der Studien wurde in der Mehrzahl der Studien anhand von MADRS bestimmt. Der durchschnittliche MADRS Gesamtwert lag zu Beginn der Studien bei Werten zwischen etwa 27 und 33 mit Ausnahme der Studien, die bei älteren Patienten durchgeführt wurden (Fraguas 2009 (etwa 22); 97205 (24 - 25)).

Die ethnische Zugehörigkeit der Patienten wurde in 7 der 10 Studien angegeben. Der weit überwiegende Anteil der Patienten in diesen Studien war Kaukasisch bzw. Weiß (71-100% Kaukasier bzw. Weiß), dies entsprechend der Bevölkerungsstruktur in Deutschland.

Bezüglich Patienten, Interventionen, Kontrollgruppen, Endpunkten und Studientyp sind die Citalopram-Studien somit insgesamt ausreichend vergleichbar.

Auch die Vortioxetin- und Citalopram-Studien sind hinsichtlich Patienten, Interventionen, Kontrollgruppen, Endpunkten und Studientyp ausreichend vergleichbar für eine zusammenfassende Auswertung.

Auf Basis der aktuell für Deutschland verfügbaren Daten liegt die Jahresprävalenz für eine mittelgradige oder schwere MDE bei 4,7% bis 4,8%. Dabei liegt die Jahresprävalenz bei Frauen mit 6,0% bis 7,0% deutlich höher als bei Männern mit 2,5% bis 3,3%. Etwa 60% dieser depressiven Patienten in Deutschland weisen eine mittelgradige MDE und circa 40% eine schwere MDE.

Die Mehrzahl der Patienten mit mittelgradiger oder schwerer MDE erhalten in Deutschland eine ambulante, antidepressive Pharmakotherapie. (siehe Abschnitt 3.2.3)

Sowohl das Geschlecht der in den Vortioxetin- und Citalopram-Studien untersuchten Patienten als auch der Schweregrad der depressiven Erkrankung in diesen Studien spiegelt die Verbreitung der Erkrankung in Deutschland wieder.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT für indirekte Vergleiche auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.*

Tabelle 4-153: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Vortioxetin							
305	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
11492A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
13267A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Citalopram							
Fraguas 2009	unklar	unklar	ja	ja	nein	ja	hoch
Gastpar 2006	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
99008	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
97205	ja	unklar	ja	ja	ja	nein	hoch
99003	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
99007	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
91206	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
89303	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
89306	unklar	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
29060/785	unklar	unklar	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Vortioxetin

Studie 305

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung ist ergebnisunabhängig. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für Studie 305 als niedrig eingestuft.

Studie 11492A

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung ist ergebnisunabhängig. Es ergeben sich

keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für Studie 11492A als niedrig eingestuft.

Studie 13267A

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung ist ergebnisunabhängig. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für Studie 13267A als niedrig eingestuft.

Citalopram

Studie Fraguas 2009

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz geht aus der Studie nicht hervor. Ebenso ist nicht zu entnehmen, ob die Gruppenzuteilung verdeckt vorgenommen wurde. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase abgebrochen (aufgrund der hohen Responderrate auf Placebo gingen die Autoren davon aus, dass auch das komplette Einschließen aller geplanten Patienten (geplant: 60 Patienten) keinen signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Citalopram zeigen würde). Aus diesem Grund wird die Berichterstattung als nicht ergebnisunabhängig eingestuft. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für Studie Fraguas 2009 als hoch eingestuft.

Studie Gastpar 2006

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung ist ergebnisunabhängig. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für Studie Gastpar 2006 als niedrig eingestuft.

Studie 99008

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es gibt keine das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für Studie 99008 als niedrig eingestuft.

Studie 97205

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Aus der Publikation ist nicht zu entnehmen, ob die Gruppenzuteilung verdeckt vorgenommen wurde. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Eine Verzerrung der Ergebnisse der Studienendpunkte kann aufgrund der Unterschiede zwischen den Studienzentren bezüglich der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte, ggf. verursacht durch unterschiedliche Beurteilung in den Zentren, nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für Studie 97205 als hoch eingestuft.

Studie 99003

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für Studie 99003 als niedrig eingestuft.

Studie 99007

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Es gibt keine Anhaltspunkte für eine nicht ergebnisunabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für Studie 99007 als niedrig eingestuft.

Studie 91206

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Es gibt keine Anhaltspunkte für eine nicht ergebnisunabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotential der Studie wird für Studie 91206 als niedrig eingestuft.

Studie 89303

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Es gibt keine Anhaltspunkte für eine nicht ergebnisunabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für Studie 89303 als niedrig eingestuft.

Studie 89306

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz geht aus der Publikation nicht hervor. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Es gibt keine Anhaltspunkte für eine nicht ergebnisunabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für Studie 89306 als niedrig eingestuft.

Studie 29060/785

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz geht aus der Publikation nicht hervor. Ebenso ist aus der Publikation nicht zu entnehmen, ob die Gruppenzuteilung verdeckt vorgenommen wurde. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Es gibt keine Anhaltspunkte für eine nicht ergebnisunabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für Studie 29060/785 als niedrig eingestuft.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-154: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Veränderung der depressiven Symptomatik	Ansprechrate	Remissionsrate	Veränderung des Allgemeinzustandes	Veränderung der kognitiven Fähigkeiten	Gesamtrate Studienabbrüche	Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse	Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse	Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse	Einzelne Unerwünschte Ereignisse*
Vortioxetin										
305	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
11492A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
13267A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Citalopram										
Fraguas 2009	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Gastpar 2006	ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja	nein
99008	ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
97205	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
99003	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
99007	ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
91206	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
89303	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
89306	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
29060/785	ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja
*Auswertung der Einzelnen Unerwünschten Ereignisse Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen, Asthenie										

Die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen ist bei der Durchführung eines indirekten Vergleiches für die Ergebnissicherheit von großer Bedeutung. Da aus Gründen bedeutsamer Heterogenität zwischen den selektierten Vortioxetin Studien für die meta-analytischen

Zusammenfassungen nur die homogenen Studien mit vorwiegend europäischen Patienten (mindestens 80 %) verwendet wurden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wurde aus Gründen der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen für den indirekten Vergleich Vortioxetin versus Citalopram ebenfalls ausschließlich Citalopram Studien mit vorwiegend europäischen Patienten (mindestens 80 %) verwendet. Hiermit ist eine ausreichende Vergleichbarkeit der Vortioxetin- und Citalopram-Studienpopulation und somit die Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet.

4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.1.1 Veränderung der depressiven Symptomatik – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-155: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Vortioxetin	Placebo	Citalopram
Vortioxetin				
3	305	•	•	
	11492A	•	•	
	13267A	•	•	
Citalopram				
4	Fraguas 2009*			
	Gastpar 2006		•	•
	99008*			
	97205*			
	99003		•	•
	99007*			
	91206*			
	89303		•	•
	89306		•	•
	29060/785*			
*nur Darstellung der Einzelergebnisse, keine Verwendung im indirekten Vergleich, da keine europäische Studienpopulation				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

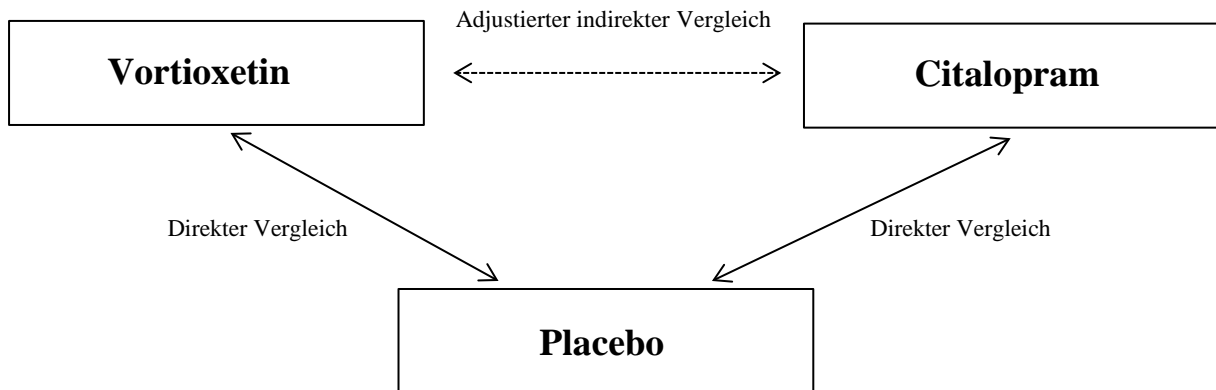


Abbildung 4-62: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram - Veränderung der depressiven Symptomatik

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-156: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik

Studie	Operationalisierung
Vortioxetin	
305	<p>4. Veränderung des HAMD₂₄^{1#} Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>5. Veränderung des HAMD₁₇² Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>6. Veränderung des MADRS³ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>Die jeweilige Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes als Kovariate eingesetzt.</p>
11492A	<p>4. Veränderung des HAMD₂₄¹ Gesamtwertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung</p> <p>5. Veränderung des HAMD₁₇² Gesamtwertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung</p> <p>6. Veränderung des MADRS^{3#} Gesamtwertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung</p> <p>Die jeweilige Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 6 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes als Kovariate eingesetzt.</p>
13267A	<p>Veränderung des MADRS³ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>Die Veränderung des Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der MADRS-Baselinewert als Kovariate eingesetzt.</p>
Citalopram	
Fraguas 2009	<p>1. Veränderung des HAMD₁₇^{2#} Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>2. Veränderung des MADRS³ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>Die jeweilige Veränderung des Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Student-<i>t</i>-Test ausgewertet. Eine Adjustierung der Ergebnisse bezüglich Baseline-Messungen und Familienstand wurde durchgeführt.</p>
Gastpar 2006	<p>Veränderung des HAMD₁₇² Gesamtwertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung</p> <p>Die Veränderung des Mittelwertes von Baseline zu Woche 6 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der Baselinewert als Kovariate eingesetzt.</p>
99008	<p>1. Veränderung des HAMD₂₄¹ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>2. Veränderung des HAMD₁₇² Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>3. Veränderung des MADRS^{3#} Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>Die jeweilige Veränderung des Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung, Studienzentrum und Behandlung x Studienzentrum als feste Faktoren und der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes als Kovariate eingesetzt.</p>
97205	<p>1. Veränderung des HAMD₂₄^{1#} Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>2. Veränderung des MADRS³ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>Die jeweilige Veränderung des Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Varianzanalyse (ANOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als Faktoren eingesetzt.</p>
99003	<p>Veränderung des MADRS³ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>Die Veränderung des Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und</p>

	Studienzentrum als feste Faktoren und der Baselinewert als Kovariate eingesetzt.
99007	<p>1. Veränderung des HAMD₂₄¹ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>2. Veränderung des HAMD₁₇² Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>3. Veränderung des MADRS^{3#} Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung</p> <p>Die jeweilige Veränderung des Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung, Studienzentrum und Behandlung x Studienzentrum als feste Faktoren und der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes als Kovariate eingesetzt.</p>
91206	<p>Veränderung des MADRS³ Gesamtwertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung</p> <p>Die Veränderung des Mittelwertes von Baseline zu Woche 6 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der Baselinewert als Kovariate eingesetzt.</p>
89303	<p>1. Veränderung des HAMD₁₇² Gesamtwertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung</p> <p>2. Veränderung des MADRS^{3#} Gesamtwertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung</p> <p>Die jeweilige Veränderung des Mittelwertes von Baseline zu Woche 6 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes als Kovariate eingesetzt.</p>
89306	<p>Veränderung des MADRS³ Gesamtwertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung</p> <p>Die Veränderung des Mittelwertes von Baseline zu Woche 6 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der Baselinewert als Kovariate eingesetzt.</p>
29060/785	<p>Veränderung des MADRS³ Gesamtwertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung</p> <p>Die Veränderung des Mittelwertes von Baseline zu Woche 6 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Varianzanalyse (ANOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Region als Faktoren eingesetzt.</p>
<p>¹HAMD₂₄ – ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression. Bei der HAMD₂₄ handelt es sich um eine Erweiterung der HAMD₁₇. Neben den 17 Einzelsymptomen der HAMD₁₇ werden 7 zusätzliche Symptome erfasst. Dies sind Tagesschwankungen (Einstufung 0 – 2), Depersonalisierung/Derealisation (0-4), paranoide Symptome (0-4), Zwangssymptome (0-2), Hilflosigkeit (0-4), Hoffnungslosigkeit (0-4) und Wertlosigkeit (0-4). Der HAMD₂₄ Gesamtwert setzt sich aus den 24 Einzelsymptomen zusammen und kann somit Werte zwischen 0 und 76 annehmen (CIPS 2005a).</p> <p>²HAMD₁₇ – ist eine Fremdbeurteilungsskala mit 17 Einzelsymptomen zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression. Neun Symptome werden bezüglich ihres Vorhandenseins auf einer 3-stufigen Skala von 0 (fehlt) bis 2 (deutlich vorhanden) beurteilt. Die übrigen 8 Symptome werden auf einer 5-stufigen Skala von 0 (fehlt) bis 4 (extrem) beurteilt. Der HAMD₁₇ Gesamtwert setzt sich aus den 17 Einzelsymptomen zusammen und kann somit Werte zwischen 0 und 52 annehmen (CIPS 2005a).</p> <p>³MADRS – ist eine Fremdbeurteilungsskala mit zehn Einzelsymptomen (sichtbare Traurigkeit, mitgeteilte Traurigkeit, innere Anspannung, reduzierter Schlaf, reduzierter Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Antriebsmangel, Gefühl der Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken, Suizidgedanken) zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression. Bei der Entwicklung der Skala stand die Veränderungssensitivität im Vordergrund. Die Einzelsymptome werden auf einer 7-stufigen Skala von 0 (keine Symptome) bis 6 (schwerwiegende Symptome) beurteilt. Der MADRS-Gesamtwert setzt sich aus den Werten für die 10 Einzelsymptome zusammen und kann somit Werte zwischen 0 und 60 annehmen (CIPS 2005b).</p> <p># primäre Endpunktskala</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-157: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der depressiven Symptomatik in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Vortioxetin						
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11492A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
13267A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Citalopram						
Fraguas 2009	hoch	ja	ja	nein	ja	hoch
Gastpar 2006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
99008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
97205	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
99003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
99007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
91206	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
89303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
89306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
29060/785	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Vortioxetin

Studie 305

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen

(endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie 305 als niedrig eingestuft.

Studie 11492A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie 11492A als niedrig eingestuft.

Studie 13267A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie 13267A als niedrig eingestuft.

Citalopram

Studie Fraguas 2009

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat. Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase abgebrochen. Aus diesem Grund wird die Berichterstattung dieses Endpunkts alleine als nicht ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie Fraguas 2009 als hoch eingestuft.

Studie Gastpar 2006

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie Gastpar 2006 als niedrig eingestuft.

Studie 99008

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie 99008 als niedrig eingestuft.

Studie 97205

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie 97205 als hoch eingestuft.

Studie 99003

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie 99003 als niedrig eingestuft.

Studie 99007

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie 99007 als niedrig eingestuft.

Studie 91206

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie 91206 als niedrig eingestuft.

Studie 89303

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie 89303 als niedrig eingestuft.

Studie 89306

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie 89306 als niedrig eingestuft.

Studie 29060/785

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik wird für Studie 29060/785 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung auf einer Depressionsskala für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-158: Ergebnisse für Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Erhebungs- instrument Behandlung -sarm	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung von Baseline zu Studienende LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert
Vortioxetin						
305						
<i>HAMD₂₄</i> [#]						
Vortioxetin 5 mg	139	32,2 ± 4,98	139	17,7 ± 9,11	-14,91 ± 0,765	-3,98 ± 1,048 [-6,04; -1,92] p < 0,001
Vortioxetin 10 mg	139	33,1 ± 4,78	139	17,9 ± 9,72	-15,47 ± 0,762	-4,55 ± 1,048 [-6,61; -2,49] p < 0,001
Placebo	139	32,7 ± 4,38	139	22,0 ± 9,34	-10,93 ± 0,763	
<i>HAMD₁₇</i>						
Vortioxetin 5 mg	139	24,3 ± 3,95	139	13,3 ± 6,81	-11,25 ± 0,585	-3,01 ± 0,804 [-4,59; -1,43] p < 0,001
Vortioxetin 10 mg	139	25,0 ± 3,70	139	13,3 ± 7,02	-11,80 ± 0,584	-3,56 ± 0,803 [-5,14; -1,98] p < 0,001
Placebo	139	24,7 ± 3,28	139	16,6 ± 7,14	-8,24 ± 0,584	
<i>MADRS</i>						
Vortioxetin 5 mg	139	30,6 ± 2,84	139	16,2 ± 8,34	-14,33 ± 0,739	-3,96 ± 1,018 [-5,96; -1,96] p < 0,001
Vortioxetin 10 mg	139	31,6 ± 3,84	139	16,8 ± 9,47	-14,74 ± 0,747	-4,37 ± 1,023 [-6,38; -2,36] p < 0,001
Placebo	139	30,6 ± 2,89	139	20,2 ± 9,10	-10,37 ± 0,740	
11492A						
<i>HAMD₂₄</i>						
Vortioxetin	108	29,94 ± 5,44	108	11,93 ± 8,41	-17,51 ± 0,89	-5,28 ± 1,22

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlung -sarm	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung von Baseline zu Studienende LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert
5 mg						[-7,69; -2,88] p < 0,0001
Vortioxetin 10 mg	100	29,26 ± 5,59	100	11,49 ± 8,84	-17,57 ± 0,92	-5,33 ± 1,25 [-7,79; -2,88] p < 0,0001
Placebo	105	29,66 ± 4,96	105	17,12 ± 10,25	-12,23 ± 0,90	
<i>HAMD₁₇</i>						
Vortioxetin 5 mg	108	24,07 ± 4,42	108	9,92 ± 6,56	-13,95 ± 0,72	-4,16 ± 0,99 [-6,11; -2,22] p < 0,0001
Vortioxetin 10 mg	100	23,86 ± 4,93	100	9,67 ± 7,41	-14,01 ± 0,74	-4,23 ± 1,01 [-6,22; -2,24] p < 0,0001
Placebo	105	24,08 ± 4,44	105	14,07 ± 8,05	-9,79 ± 0,73	
<i>MADRS</i> #						
Vortioxetin 5 mg	108	34,07 ± 2,56	108	13,60 ± 9,60	-20,40 ± 1,01	-5,90 ± 1,39 [-8,64; -3,17] p < 0,0001
Vortioxetin 10 mg	100	33,96 ± 2,78	100	13,50 ± 10,89	-20,20 ± 1,04	-5,70 ± 1,42 [-8,49; -2,91] p < 0,0001
Placebo	105	33,86 ± 2,75	105	19,24 ± 11,10	-14,50 ± 1,03	
13267A						
<i>MADRS</i>					<i>Mittelwert ± SE</i>	
Vortioxetin 15 mg	149	31,83 ± 3,36	149	15,90 ± 10,64	-15,07 ± 0,82	-4,42 ± 1,09 [-6,56; -2,28] p < 0,0001
Vortioxetin 20 mg	151	31,24 ± 3,43	151	14,49 ± 9,30	-16,44 ± 0,81	-5,79 ± 1,08 [-7,92; -3,66] p < 0,0001
Placebo	158	31,46 ± 3,56	158	20,46 ± 10,13	-10,65 ± 0,78	
Citalopram						
Fraguas 2009						
<i>HAMD₁₇</i> #					<i>Mittelwert ± SD</i>	
Citalopram flexibel (20	19 (ITT)	15,4 ± 3,2	19	5,68 ± 5,91	-9,74 ± 6,19	-0,55 ± na

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlung -sarm	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung von Baseline zu Studienende LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert
- 40 mg)						na p = 0,798
Placebo	18 (ITT)	17,3 ± 2,9	18	7,75 ± 7,01	-9,19 ± 6,46	
<i>MADRS</i>					<i>Mittelwert ± SD</i>	
Citalopram flexibel (20 – 40 mg)	19 (ITT)	21,9 ± 5,6	19	6,84 ± 7,28	-15,05 ± 9,74	-5,61 ± na na p = 0,082
Placebo	18 (ITT)	20,11 ± 4,6	18	10,67 ± 10,27	-9,44 ± 9,25	
Gastpar 2006						
<i>HAMD₁₇</i>					<i>Mittelwert ± SD</i>	
Citalopram 20 mg	127 (ITT)	21,8 ± 1,2	127	10,3 ± 6,4	-11,4 ± 6,5	na [97,5 %-KI: -4,25; -1,25] p < 0,0001
Placebo	130 (ITT)	22,0 ± 1,2	130	13,0 ± 6,9	-9,0 ± 6,8	
99008						
<i>HAMD₂₄</i>					<i>Mittelwert ± SD</i>	
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	119 (ITT)	25,0 ± 5,48	119	13,5 ± 9,49	-11,4 ± 0,78	-2,0 ± na [-4,2; 0,1] p = 0,068
Placebo	125 (ITT)	25,0 ± 5,31	125	15,4 ± 9,18	-9,6 ± 0,82	
<i>HAMD₁₇</i>					<i>Mittelwert ± SD</i>	
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	119 (ITT)	19,7 ± 4,04	119	11,1 ± 7,39	-8,6 ± 0,62	-1,4 ± na [-3,1; 0,3] p = 0,096
Placebo	125 (ITT)	19,5 ± 3,97	125	12,3 ± 7,05	-7,2 ± 0,64	
<i>MADRS[#]</i>					<i>Mittelwert ± SD</i>	
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	119 (ITT)	28,3 ± 4,98	119	15,3 ± 11,05	-13,0 ± 0,90	-1,9 ± na [-4,4; 0,7] p = 0,151
Placebo	125 (ITT)	28,8 ± 4,97	125	17,5 ± 10,86	-11,2 ± 0,93	
97205						
<i>HAMD₂₄</i>					<i>Mittelwert ± SE</i>	
Citalopram flexibel (10	84 (ITT)	24,4 ± 4,3	84	na	-10,0 ± 0,9	-0,6 ± na [-2,9; 1,8]

Studie <i>Erhebungsinstrument</i> Behandlung -sarm	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung von Baseline zu Studienende LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert
- 40 mg)						p = 0,645
Placebo	90 (ITT)	24,2 ± 3,9	90	na	-9,2 ± 0,8	
<i>MADRS</i>					<i>Mittelwert ± SE</i>	
Citalopram flexibel (10 - 40 mg)	84 (ITT)	24,4 ± 5,9	84	na	-9,8 ± 1,0	-0,6 ± na na na
Placebo	90 (ITT)	25,0 ± 5,9	90	na	-9,0 ± 1,0	
99003						
<i>MADRS</i>						
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	159	29,2 ± 4,2	159	15,0 ± 8,7	-13,59 ± 0,67	-1,48 ± 0,92 [-3,30; 0,33] p = 0,109
Placebo	154	28,7 ± 4,0	154	16,2 ± 9,8	-12,11 ± 0,67	
99007						
<i>HAMD₂₄</i>					<i>Mittelwert ± SE</i>	
Citalopram 40 mg	125 (ITT)	25,9 ± 5,93	125	16,0 ± 9,51	-9,9 ± 0,87	-2,2 ± na [-4,3; 0,0] p = 0,0518
Placebo	119 (ITT)	25,8 ± 5,85	119	18,1 ± 9,93	-7,6 ± 0,79	
<i>HAMD₁₇</i>					<i>Mittelwert ± SE</i>	
Citalopram 40 mg	125 (ITT)	20,1 ± 4,67	125	12,8 ± 7,25	-7,4 ± 0,65	-1,3 ± na [-2,9; 0,3] p = 0,1202
Placebo	119 (ITT)	20,3 ± 4,33	119	14,2 ± 7,29	-6,1 ± 0,63	
<i>MADRS[#]</i>					<i>Mittelwert ± SE</i>	
Citalopram 40 mg	125 (ITT)	29,2 ± 4,53	125	17,2 ± 10,62	-12,0 ± 0,94	-2,5 ± na [-5,0; -0,1] p = 0,0414
Placebo	119 (ITT)	29,5 ± 5,04	119	20,0 ± 10,47	-9,4 ± 0,86	
91206						
<i>MADRS</i>		<i>Mittelwert ± SE</i>		<i>Mittelwert ± SE</i>	<i>Mittelwert ± SE</i>	
Citalopram 10 mg	131 (ITT)	27,6 ± 0,53	123	15,5 ± 1,01	12,0 ± 1,01	-2,149 ± na [-5,659; 1,361] p = 0,052

Studie Erhebungs- instrument Behandlung -sarm	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung von Baseline zu Studienende LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert
Citalopram 20 mg	129 (ITT)	27,2 ± 0,49	127	15,7 ± 0,90	11,4 ± 0,91	-2,008 ± na [-5,490; 1,474] p = 0,105
Citalopram 40 mg	131 (ITT)	27,8 ± 0,46	120	13,8 ± 0,97	14,0 ± 0,94	-3,886 ± na [-7,418; -0,354] p = 0,001
Placebo	129 (ITT)	27,1 ± 0,53	124	17,7 ± 0,96	9,4 ± 0,89	
89303						
<i>HAMD₁₇</i>						
Citalopram 20 mg	70 (ITT)	24,2 ± 6,6	70	13,4 ± 10,5	na	0,1750 ± na [-2,5780; 2,9270] 0,72
Citalopram 40 mg	64 (ITT)	23,1 ± 6,2	64	10,5 ± 9,4	na	3,0920 [0,2770; 5,9060] 0,03
Placebo	66 (ITT)	23,8 ± 6,2	66	13,6 ± 9,9	na	
<i>MADRS[#]</i>						
Citalopram 20 mg	70 (ITT)	33,3 ± 7,7	70	17,3 ± 13,9	na	0,3200 ± na [-3,4810; 4,122] 0,50
Citalopram 40 mg	64 (ITT)	32,6 ± 7,0	64	14,4 ± 13,4	na	3,2150 ± na [-0,6710; 7,102] 0,03
Placebo	66 (ITT)	33,3 ± 8,3	66	17,6 ± 12,9	na	
89306						
<i>MADRS</i>						
Citalopram 20 mg	88 (ITT)	32,7 ± 7,5	88	14,8 ± 13,4	na	2,5420 ± na [-1,2050; 6,2890] 0,052
Citalopram 40 mg	97 (ITT)	31,3 ± 6,4	97	15,3 ± 12,4	na	2,0460 ± na [-1,6130; 5,7040] 0,514
Placebo	89 (ITT)	33,1 ± 6,8	89	17,3 ± 14,0	na	

Studie <i>Erhebungsinstrument</i> Behandlung -sarm	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung von Baseline zu Studienende LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert
29060/785						
<i>MADRS</i>		<i>Mittelwert ± SE</i>		<i>Mittelwert ± SE</i>		
Citalopram 20 mg	104 (ITT- Efficacy)	31,4 ± 0,5	104	na	-15,0 ± 1,0	-2,9 ± na [-5,76; 0,00] na
Citalopram 40 mg	95 (ITT- Efficacy)	31,0 ± 0,5	95	na	-15,3 ± 1,1	-3,2 ± na [-6,20; -0,30] na
Placebo	101 (ITT- Efficacy)	31,7 ± 0,5	101	na	-12,1 ± 1,1	
Daten basieren auf FAS, LOCF, wenn nicht anders angegeben SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Asperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ITT: <i>Intention-to-treat</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , ANOVA: <i>Analysis of Variance</i> # primäre Endpunktskala Quellen: Takeda 2010b, Lundbeck 2008, Lundbeck 2012, Fraguas et al. 2009, Gastpar et al. 2006, Forest 2000, Forest 2005a, Roose et al. 2004, Lundbeck 2001, Forest 2001, Lundbeck 1994, Lundbeck 1993a, Lundbeck 1993b, GlaxoSmithKline 2001						

In allen 3 für den indirekten Vergleich relevanten Vortioxetin-Studien waren die Baseline Werte der für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik herangezogenen Erhebungsinstrumente HAMD₂₄, HAMD₁₇ und MADRS zwischen den Behandlungsarmen Vortioxetin und Placebo vergleichbar. In den Studien fließen je Studienarm zwischen 100 und 158 Patienten in die Bewertung ein.

Die Skalen HAMD₂₄ und HAMD₁₇ wurden in 2 (305, 11492A) der 3 relevanten Studien erhoben. Sowohl unter der Behandlung mit Vortioxetin, in den in diesen 2 Studien untersuchten Dosierungen (5 mg/d, 10 mg/d), als auch unter Placebo verringerte sich nach 6 Wochen bzw. 8 Wochen Behandlung die depressive Symptomatik. Beide Studien zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit der jeweils untersuchten Vortioxetin-Dosierungen gegenüber Placebo in der Verringerung der depressiven Symptomatik gemessen mittels HAMD₂₄ und HAMD₁₇.

Die Skala MADRS wurde in allen 3 für den indirekten Vergleich relevanten Studien erhoben. Sowohl unter der Behandlung mit Vortioxetin in den untersuchten Dosierungen (5 mg/d, 10 mg/d, 15 mg/d, 20 mg/d) als auch unter Placebo verringerte sich nach 6 Wochen bzw. 8

Wochen Behandlung die depressive Symptomatik. Alle 3 Studien zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit der jeweils untersuchten Vortioxetin-Dosierungen gegenüber Placebo in der Verringerung der depressiven Symptomatik gemessen mittels MADRS.

In allen 10 Citalopram-Studien waren die Baseline Werte der für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik herangezogenen Erhebungsinstrumente HAMD₂₄, HAMD₁₇ und MADRS zwischen den Behandlungsarmen Citalopram und Placebo vergleichbar. In den Studien fließen je Studienarm zwischen 18 und 159 Patienten in die Bewertung ein.

Die Skalen HAMD₂₄ und/oder HAMD₁₇ wurden in 6 (Fraguas 2009, Gastpar 2006, 99008, 97205, 99007, 89303) der 10 Citalopram-Studien erhoben. Sowohl unter der Behandlung mit Citalopram als auch unter Placebo verringerte sich nach 6 Wochen bzw. 8 Wochen Behandlung die depressive Symptomatik. Die Studien Fraguas 2009, 99008, 97205, 99007 und 89303 (20 mg/d) zeigen einen numerischen Vorteil für Citalopram gegenüber Placebo. Die Studien Gastpar 2006 und 89303 (40 mg/d) zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Citalopram gegenüber Placebo in der Verringerung der depressiven Symptomatik gemessen mittels HAMD₂₄ und/oder HAMD₁₇.

Die Skala MADRS wurde in 9 der 10 Citalopram-Studien (alle außer Gastpar 2006) erhoben. Sowohl unter der Behandlung mit Citalopram als auch unter Placebo verringerte sich nach 6 Wochen bzw. 8 Wochen Behandlung die depressive Symptomatik. Die Studien Fraguas 2009, 99008, 97205, 99003, 91206 (10 mg/d, 20 mg/d) und 89306 zeigen einen numerischen Vorteil für Citalopram gegenüber Placebo. Die Studie 29060/785 zeigt einen numerischen Vorteil, die Angabe des p-Wertes fehlt allerdings in der Quelle. Die Studien 99007, 91206 (40 mg/d) und 89303 zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Citalopram gegenüber Placebo in der Verringerung der depressiven Symptomatik gemessen mittels MADRS.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analyse Vortioxetin versus Placebo

Die Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation,

Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität der Studienergebnisse vor ($I^2=0,0\%$, $p = 0,8824$). Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

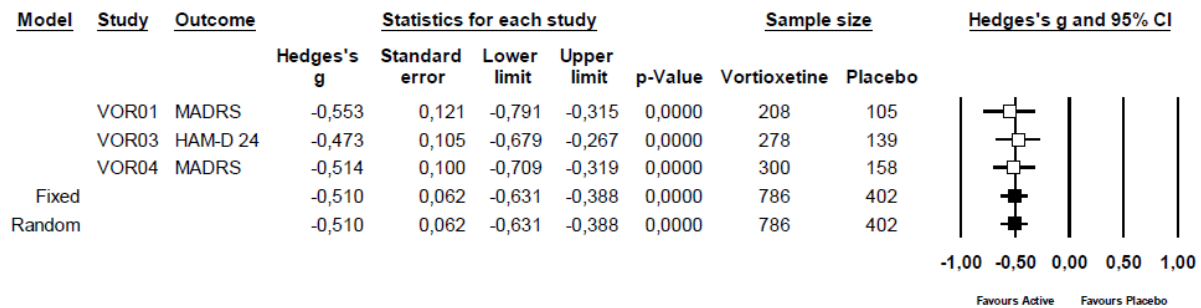


Abbildung 4-63: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,8824$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,510; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p < 0,0001$) in der Verringerung der depressiven Symptomatik (Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik bewerten zu können, wurde eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der MMRM/OC-Studienergebnisse durchgeführt. Die Studienergebnisse zeigen keinen Hinweis auf Heterogenität ($I^2=0,0\%$, $p = 0,4469$).

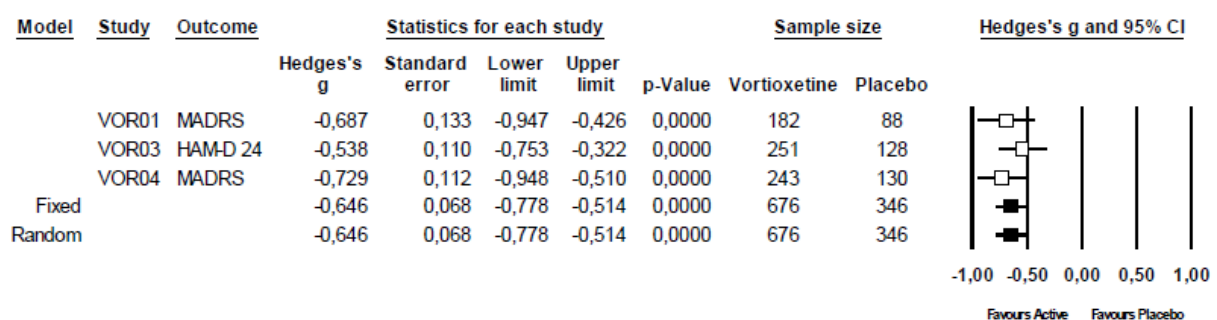


Abbildung 4-64: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,4469$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Bei der durchgeführten Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,646; *Random Effect Model*) bei

homogener Datenlage eine statistisch signifikant stärkere Verringerung der depressiven Symptomatik unter Vortioxetin im Vergleich zu Placebo ($p < 0,0001$).

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt somit das Ergebnis der Primäranalyse, die eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo in der Verbesserung der depressiven Symptomatik zeigt (Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik).

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

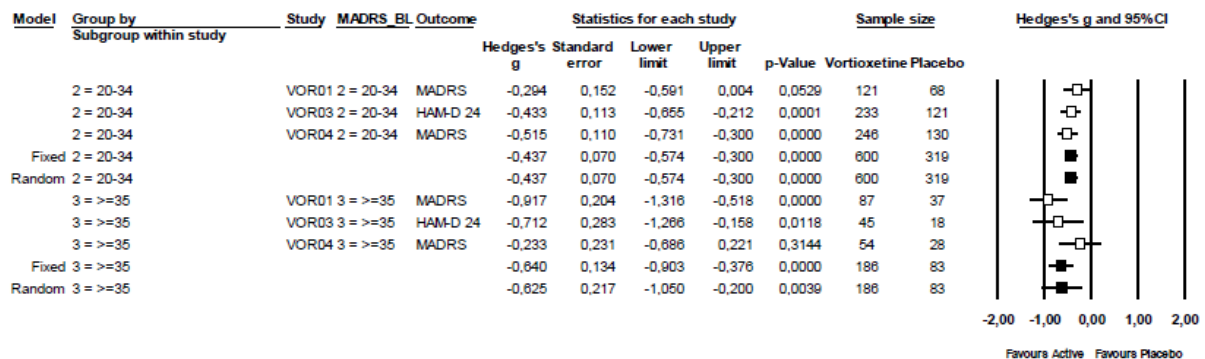


Abbildung 4-65: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,4964$; schwere MDE - $I^2=60,1\%$, $p = 0,0818$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,437; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p < 0,0001$) in der Verringerung der depressiven Symptomatik (Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik).

Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,625; *Random Effect Model*) bei einem Hinweis auf substanzielle Heterogenität der Datenlage ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p = 0,0039$) in der Verringerung der depressiven Symptomatik (Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik). Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

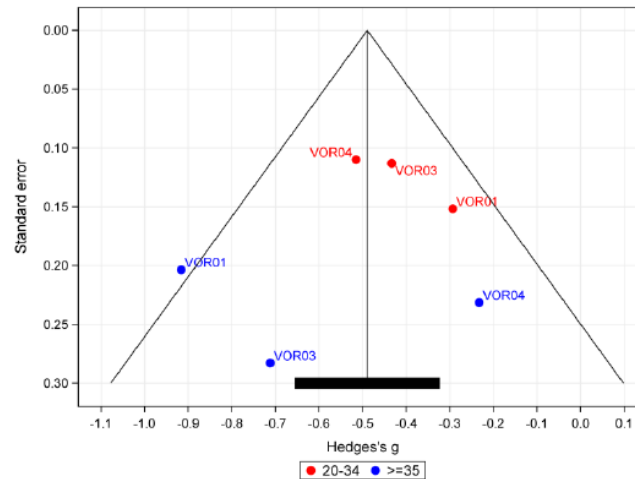


Abbildung 4-66: Funnel-Plot der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE (rot) - $I^2=0,0\%$, $p = 0,4964$; schwere MDE (blau) - $I^2=60,1\%$, $p = 0,0818$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden Sensitivitätsanalysen auf Basis der MMRM/OC-Daten berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der ANCOVA/LOCF-Analysen bewerten zu können.

Model	Group by Subgroup within study	Study	MADRS_BI Outcome	Statistics for each study				p-Value	Sample size Vortioxetine Placebo	Hedges's g and 95%CI	
				Hedges's g	Standard error	Lower limit	Upper limit				
	2 = 20-34	VOR01 2 = 20-34	MADRS	-0,308	0,161	-0,624	0,009	0,0566	107	60	
	2 = 20-34	VOR03 2 = 20-34	HAM-D 24	-0,500	0,118	-0,730	-0,269	0,0000	215	113	
	2 = 20-34	VOR04 2 = 20-34	MADRS	-0,721	0,121	-0,959	-0,484	0,0000	204	111	
	Fixed 2 = 20-34			-0,543	0,075	-0,690	-0,396	0,0000	526	284	
	Random 2 = 20-34			-0,527	0,113	-0,749	-0,305	0,0000	526	284	
	3 =>=35	VOR01 3 =>=35	MADRS	-1,247	0,236	-1,710	-0,784	0,0000	75	28	
	3 =>=35	VOR03 3 =>=35	HAM-D 24	-0,849	0,304	-1,444	-0,254	0,0052	39	16	
	3 =>=35	VOR04 3 =>=35	MADRS	-0,489	0,266	-1,010	0,031	0,0653	44	21	
	Fixed 3 =>=35			-0,896	0,153	-1,195	-0,597	0,0000	158	65	
	Random 3 =>=35			-0,875	0,233	-1,332	-0,418	0,0002	158	65	

Abbildung 4-67: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=54,8\%$, $p = 0,1093$; schwere MDE - $I^2=56,3\%$, $p = 0,1016$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Teilpopulationen für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (*Random Effect Model*) sowohl bei der mittelgradigen MDE (-0,527) als auch bei der schweren MDE (-0,875) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,0002$). Die Datenlage weist jeweils einen Hinweis auf eine moderate Heterogenität auf, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

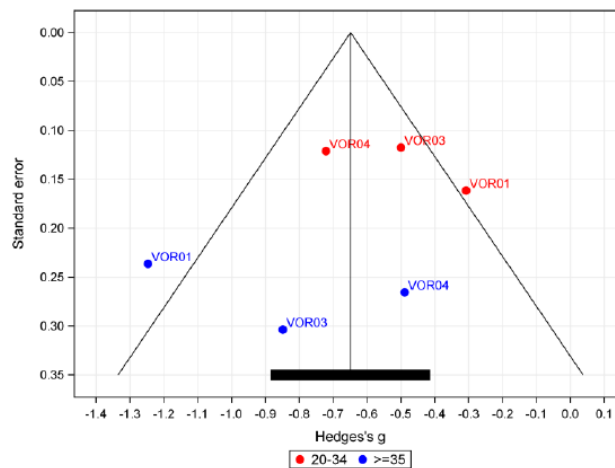


Abbildung 4-68: Funnel-Plot der Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten
Heterogenität: mittelgradige MDE (rot) - $I^2=54,8\%$, $p = 0,1093$; schwere MDE (blau) - $I^2=56,3\%$, $p = 0,1016$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigt die Sensitivitätsanalyse das Ergebnis der jeweiligen Hauptanalyse der Teilpopulation, die eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo in der Verbesserung der depressiven Symptomatik zeigt (Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik).

Ergebnisse der Meta-Analyse Citalopram versus Placebo

Die 10 durch die Literaturrecherche identifizierten und gemäß Einschlusskriterien selektierten Citalopram-Studien, für die für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik Ergebnisse vorliegen, sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) ausreichend vergleichbar (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Die Studienergebnisse der 10 Studien werden daher quantitativ

zusammengefasst und die Ergebnisse der Meta-Analyse im Folgenden dargestellt und diskutiert.

In der Meta-Analyse werden die Ergebnisse der unterschiedlichen, in den 10 Studien verwendeten Erhebungsinstrumente in einem Gesamteffektschätzer für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik zusammengefasst. Dabei fließt pro Studie das Ergebnis nur eines Erhebungsinstrumentes in die Meta-Analyse ein. Wurden in einer Studie verschiedene Skalen zur Erfassung der depressiven Symptomatik verwendet, wird für die Meta-Analyse die Skala berücksichtigt, die für die primäre Analyse ausgewertet wurde.

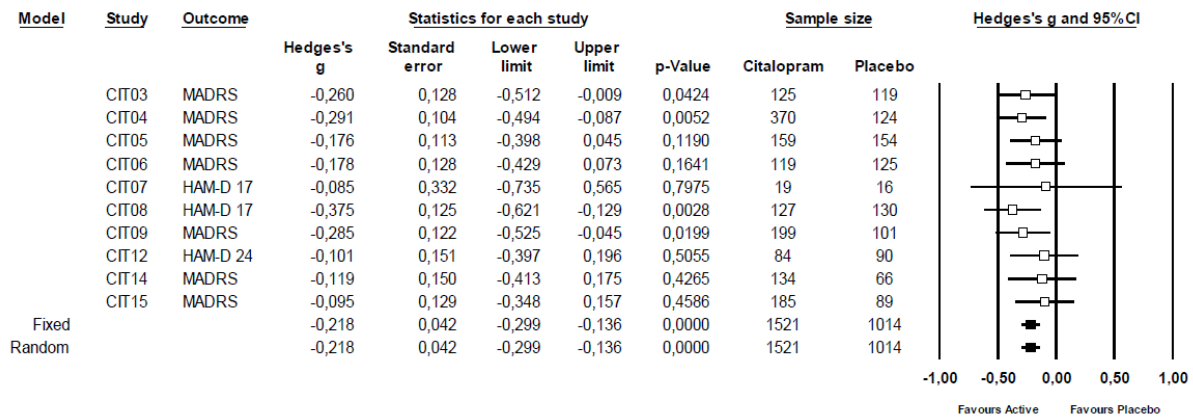


Abbildung 4-69: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Citalopram versus Placebo

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,8521$; [CIT03 = 99007, CIT04 = 91206, CIT05 = 99003, CIT06 = 99008, CIT07 = Fraguas 2009, CIT08 = Gastpar 2006, CIT09 = 29060/785, CIT12 = 97205, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Die Meta-Analyse aller Studien mit Citalopram versus Placebo für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik zeigt eine homogene Datenlage ($I^2=0,0\%$, $p = 0,8521$). Der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,218, *Random Effect Model*) zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Citalopram gegenüber Placebo ($p < 0,0001$) in der Verringerung der depressiven Symptomatik (Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik).

Die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen ist bei der Durchführung eines indirekten Vergleiches für die Ergebnissicherheit von großer Bedeutung. Da aus Gründen bedeutsamer Heterogenität zwischen den selektierten Vortioxetin Studien für die meta-analytischen Zusammenfassungen nur die homogenen Studien mit vorwiegend europäischen Patienten (mindestens 80 %) verwendet wurden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wurde aus Gründen der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen für den indirekten Vergleich Vortioxetin versus Citalopram ebenfalls ausschließlich Citalopram Studien mit vorwiegend europäischen Patienten (mindestens 80 %) verwendet. Hiermit ist eine ausreichende Vergleichbarkeit der Vortioxetin- und Citalopram-Studienpopulation und somit die Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet. Für die

Citalopram-Studien wurde in Anlehnung an das Vorgehen hinsichtlich der Vortioxetin-Studien (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1) ebenfalls eine regionale Einteilung vorgenommen.

Tabelle 4-159: Regionale Stratifizierung der Citalopram-Studien

Region	%-Anteil Patienten der Region	Studien
Europa	≥ 80 % EU-Patienten	Gastpar 2006 99003 89303 89306
USA	100 % US-Patienten	99008 97205 99007 91206 29060/785
Andere	≤ 80 % EU- oder US-Patienten	Fraguas 2009

Eine entsprechende Meta-Analyse Citalopram versus Placebo stratifiziert nach den eingeteilten Regionen wurde berechnet.

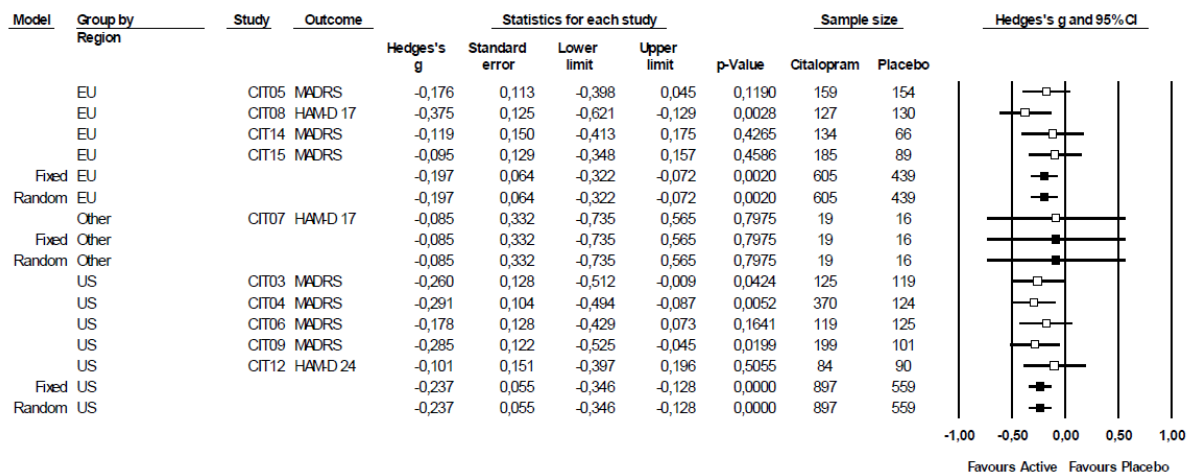


Abbildung 4-70: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Citalopram versus Placebo – stratifiziert nach Regionen

[CIT03 = 99007, CIT04 = 91206, CIT05 = 99003, CIT06 = 99008, CIT07 = Fraguas 2009, CIT08 = Gastpar 2006, CIT09 = 29060/785, CIT12 = 97205, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Es resultieren 3 homogene Studienpools Europa ($I^2=0,0\%$, $p = 0,4025$), USA ($I^2=0,0\%$, $p = 0,8305$) und Andere ($I^2=0,0\%$, $p=1,0000$). Der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,085; *Random Effect Model*) der Region Andere mit einer Studie zeigt dabei keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsmen Citalopram und Placebo in der Veränderung der depressiven Symptomatik ($p = 0,7975$). Die Gesamteffektschätzer Hedges' g (*Random Effect Model*) der Regionen Europa (-0,197; 4 RCT) und USA (-0,237; 5 RCT) zeigen ebenso wie die oben dargestellte Gesamtauswertung aller 10 Studien jeweils eine

statistisch signifikante Überlegenheit von Citalopram gegenüber Placebo in diesem Endpunkt ($p = 0,0020$ bzw. $p < 0,0001$).

Da für Vortioxetin die Ableitung des Zusatznutzens und auch die Auswertung des indirekten Vergleichs aufgrund der regionalen Heterogenität auf Basis der europäischen Studien durchgeführt wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), werden im Folgenden für Citalopram die meta-analytischen Auswertungen ebenfalls ausschließlich auf Basis des homogenen Studienpools Europa dargestellt. Eine ausreichende Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Studien für den indirekten Vergleich ist damit gegeben. Ebenso ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der europäischen Studienpools und somit auch des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet.

Die für den indirekten Vergleich relevanten Citalopram-Studien Gastpar 2006, 99003, 89303 und 89306 sind aufgrund des Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Es liegt kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($I^2=0,0\%$, $p = 0,4025$). Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

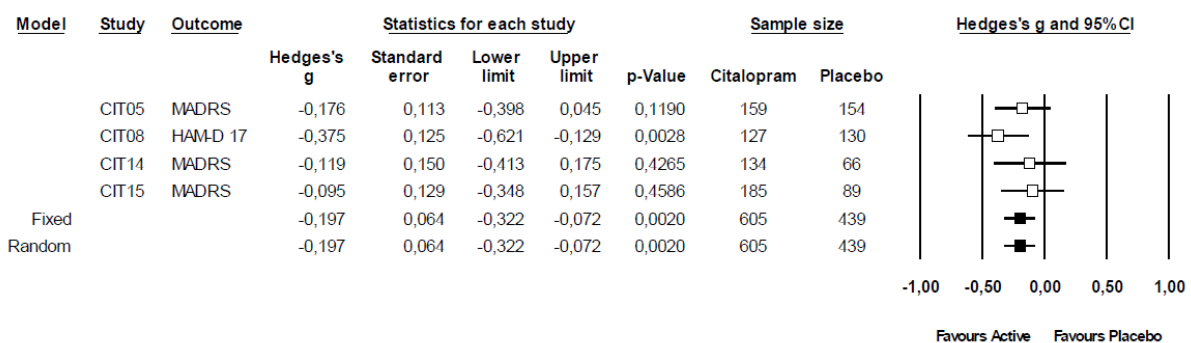


Abbildung 4-71: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,4025$; [CIT05 = 99003, CIT08 = Gastpar 2006, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,197; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Citalopram gegenüber Placebo ($p = 0,0020$) in der Verringerung der depressiven Symptomatik (Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik bewerten zu können, wurde eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der MMRM/OC-Studienergebnisse durchgeführt. Da für die Studie Gastpar 2006 keine OC-Daten für die relevante primäre Endpunktskala vorlagen, wurde die Meta-Analyse auf Basis der

Studienergebnisse der Studien 99003, 89303 und 89306 berechnet. Die Studienergebnisse zeigen keinen Hinweis auf Heterogenität ($I^2=0,0\%$, $p = 0,9418$).

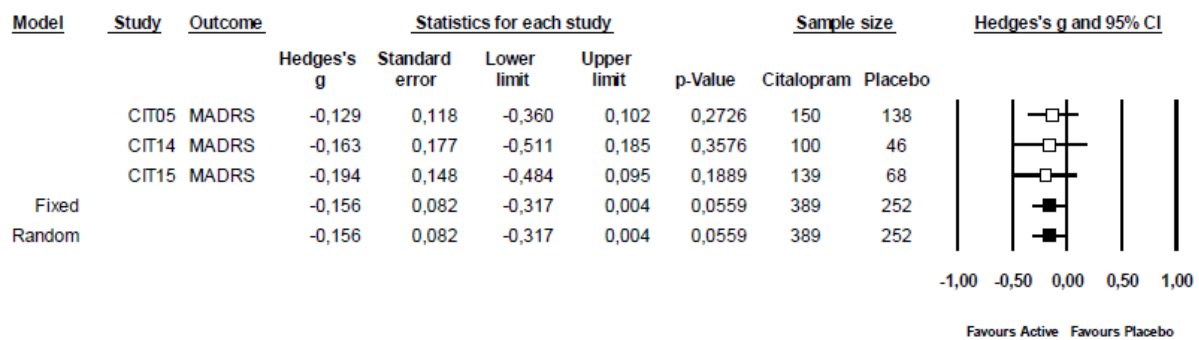


Abbildung 4-72: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,9418$; [CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Bei der durchgeführten Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,156; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage einen numerischen Vorteil von Citalopram im Vergleich zu Placebo ($p = 0,0559$).

Die Ergebnisse der Primäranalyse (LOCF/ANCOVA) und der durchgeführten Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) weisen für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik in die gleiche Richtung, wobei die Primäranalyse eine statistisch signifikante Überlegenheit von Citalopram gegenüber Placebo in der Verringerung der depressiven Symptomatik zeigt und die Sensitivitätsanalyse hier einen numerischen Vorteil für Citalopram zeigt.

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten. Da für die Studie Gastpar 2006 keine patientenindividuellen Daten zur Verfügung standen, konnte diese Studie nicht in die Auswertung der Teilpopulationen einbezogen werden.

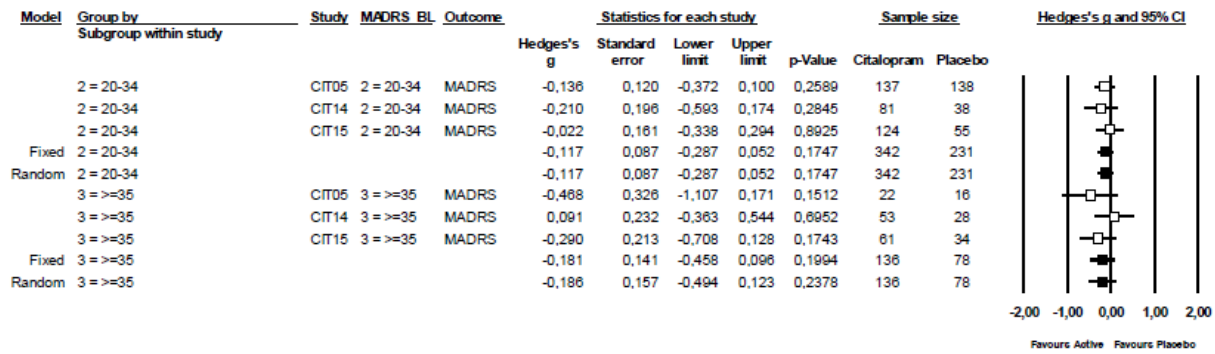


Abbildung 4-73: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Citalopram versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,7421$; schwere MDE - $I^2=17,1\%$, $p = 0,2993$

[CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,117; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo ($p = 0,1747$) in der Veränderung der depressiven Symptomatik.

Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,186; *Random Effect Model*) bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied von Citalopram gegenüber Placebo ($p = 0,2378$) in der Veränderung der depressiven Symptomatik.

Für die beiden Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurde jeweils eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der MMRM/OC-Auswertung berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der ANCOVA/LOCF-Analysen bewerten zu können.

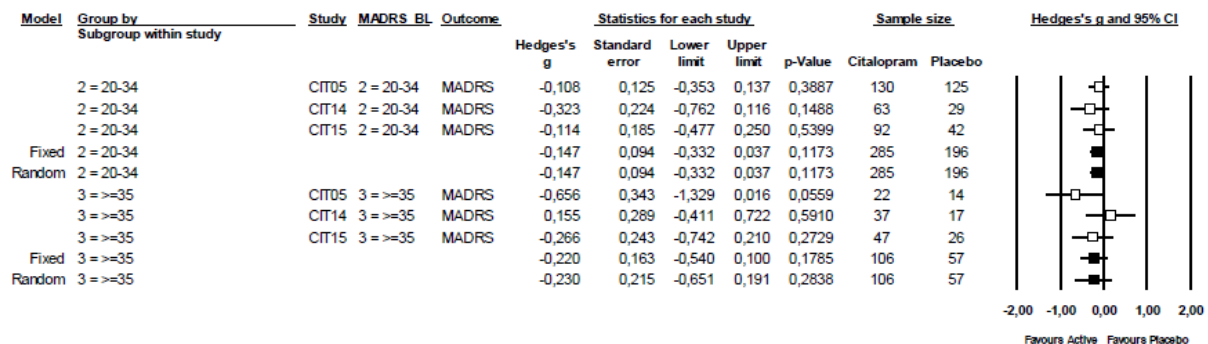


Abbildung 4-74: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Citalopram versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,6872$; schwere MDE - $I^2=40,1\%$, $p = 0,1885$

[CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (*Random Effect Model*) sowohl bei der mittelgradigen MDE (-0,147) als auch bei der schweren MDE (-0,230) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo ($p = 0,1173$ bzw. $p = 0,2838$). Die Datenlage für die Teilpopulation mittelgradige MDE ist homogen. Bei der Teilpopulation schwere MDE findet sich ein Hinweis auf eine moderate Heterogenität. Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

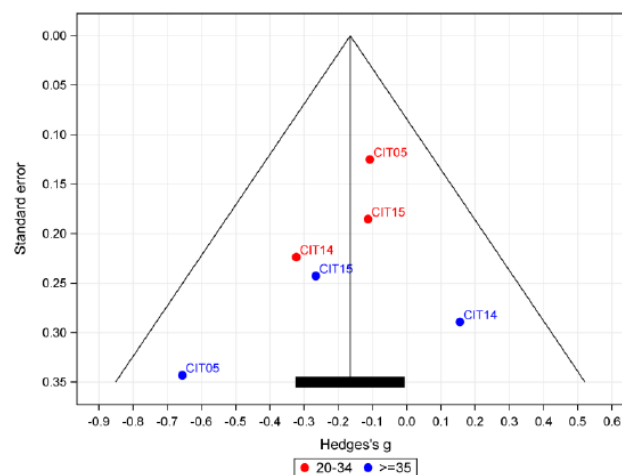


Abbildung 4-75: Funnel-Plot der Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Citalopram versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE (rot) - $I^2=0,0\%$, $p = 0,6872$; schwere MDE (blau) - $I^2=40,1\%$, $p = 0,1885$

[CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigt die Sensitivitätsanalyse das Ergebnis der jeweiligen Hauptanalyse der Teilpopulation, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in der Verbesserung der depressiven Symptomatik zeigt (Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik).

Ergebnis des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram

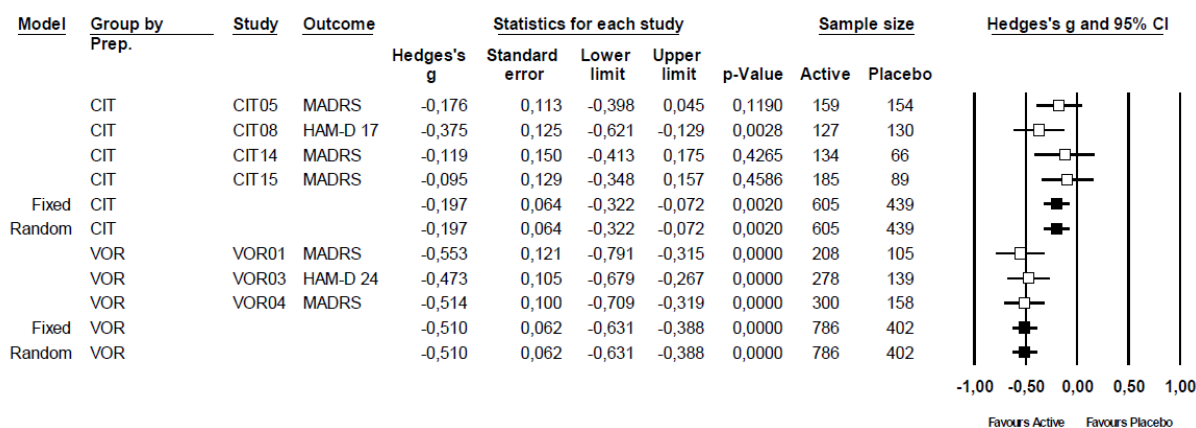


Abbildung 4-76: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT08 = Gastpar 2006, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Tabelle 4-160: Ergebnis für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus dem indirekten Vergleich

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Hedges' g ± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Δ Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	-0,510 ± 0,062	p < 0,0001 [-0,631; -0,388]	0,0 % p = 0,8824	-0,313 [-0,487; -0,138]	p = 0,0004
Citalopram vs Placebo	-0,197 ± 0,064	p = 0,0021 [-0,322; -0,072]	0,0 % p = 0,4025		

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Vortioxetin (Hedges' g [95 %-KI]: -0,510 [-0,631; -0,388]; p < 0,0001). Auch der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Citalopram (Hedges' g [95 %-KI]: -0,197 [-0,322; -0,072]; p = 0,0020). Die Ergebnisse

der paarweisen Analysen sind jeweils homogen (Vortioxetin vs. Placebo $I^2=0,0\%$, $p = 0,8824$; Citalopram vs. Placebo $I^2=0,0\%$, $p = 0,4025$).

Der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Hedges' g [95 %-KI]: -0,313 [-0,487; -0,138]; $p = 0,0004$; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik.

Vortioxetin zeigt eine statistisch signifikant stärkere Reduktion der depressiven Symptomatik als Citalopram.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik bewerten zu können, wurde eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der MMRM/OC-Studienergebnisse durchgeführt. Da für die Citalopram-Studie Gastpar 2006 keine OC-Daten für die relevante primäre Endpunktskala vorlagen, flossen in die Berechnung des indirekten Vergleichs für Citalopram die Studienergebnisse der Studien 99003, 89303 und 89306 ein.

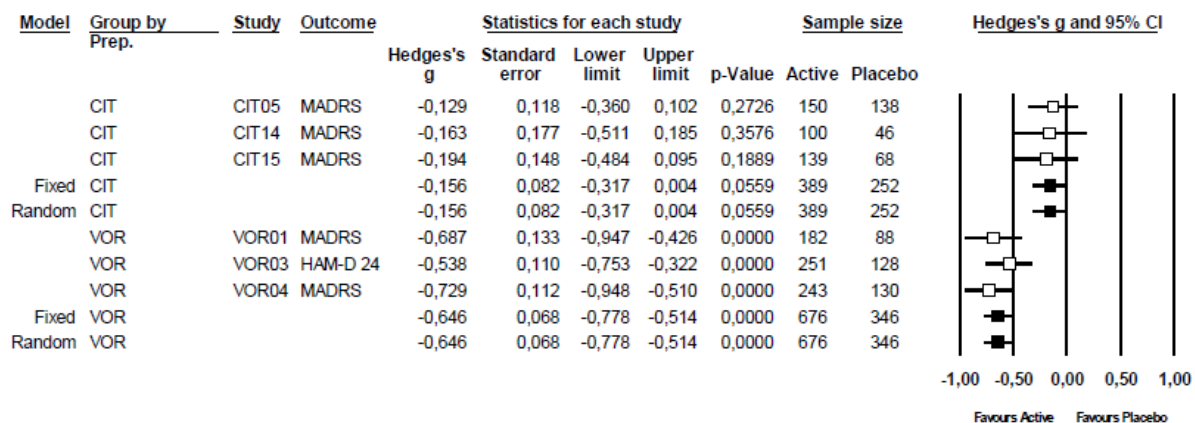


Abbildung 4-77: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR0413267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Tabelle 4-161: Ergebnis der Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus dem indirekten Vergleich –Zielpopulation

Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Hedges' g ± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Δ Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	-0,646 ± 0,068	p < 0,0001 [-0,778; -0,514]	0,0 % p = 0,4469	-0,490 [-0,698; -0,282]	p < 0,0001
Citalopram vs Placebo	-0,156 ± 0,082	p = 0,0559 [-0,371; 0,004]	0,0 % p = 0,9418		

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Bei der durchgeführten Sensitivitätsanalyse zum indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,490; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung der depressiven Symptomatik unter Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram ($p < 0,0001$).

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt somit das Ergebnis der Primäranalyse, die eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram in der Verbesserung der depressiven Symptomatik zeigt (Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik).

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Der indirekte Vergleich für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik wurde zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten. Da für die Citalopram-Studie Gastpar 2006 keine patientenindividuellen Daten zur Verfügung standen, konnte diese Studie nicht in die Auswertung der Teilpopulationen einbezogen werden.

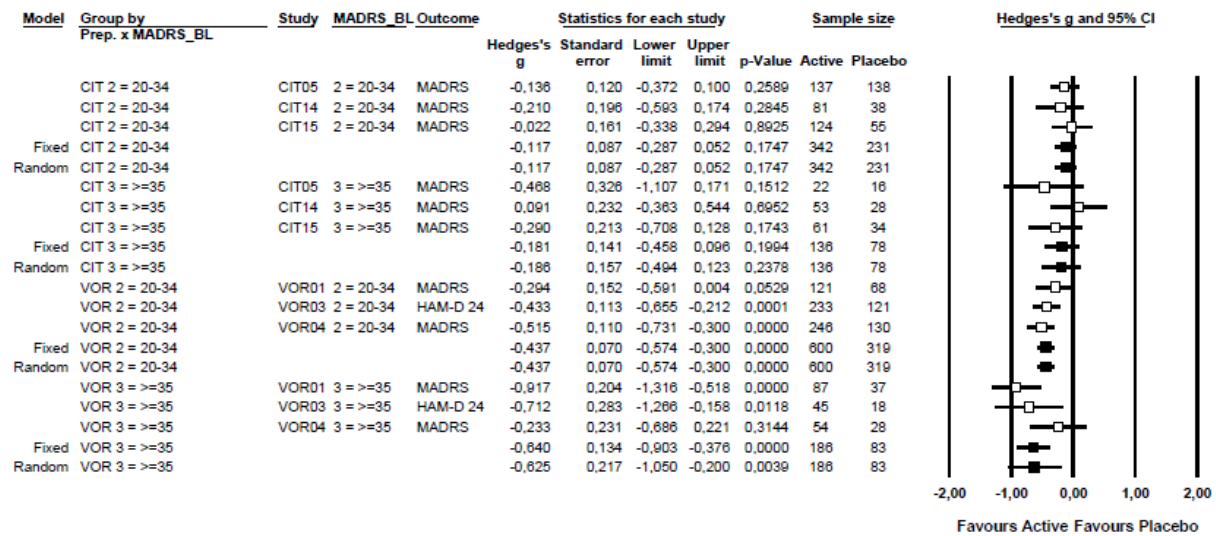


Abbildung 4-78: Indirekter Vergleich der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – patientenindividuelle Daten [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Tabelle 4-162: Ergebnis der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus dem indirekten Vergleich

Teilpopulation	Meta-Analyse Hedges' g [95 % KI] p-Wert		Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Vortioxetin vs Placebo	Citalopram vs Placebo	Δ Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
Mittelgradige MDE	-0,437 [-0,574; -0,300] p < 0,0001	-0,117 [-0,287; 0,052] p = 0,1747	-0,319 [-0,538; -0,101]	p = 0,0041
Schwere MDE	-0,625 [-1,050; -0,200] p = 0,0039	-0,186 [-0,494; 0,123] p = 0,2378	-0,440 [-0,964; 0,085]	p = 0,1006

KI: Konfidenzintervall

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE ergibt der Gesamtschätzer Hedges' g (-0,437; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Überlegenheit für Vortioxetin (p < 0,0001). Der Gesamtschätzer Hedges' g (-0,117; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram

gegenüber Placebo ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo bei der mittelgradigen MDE ($p = 0,1747$). Der Gesamteffektschätzer Hedges' g ($-0,319$; *Random Effect Model*) des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram ($p = 0,0041$) für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik in der Teilpopulation mittelgradige MDE.

Für die Teilpopulation schwere MDE ergibt der Gesamtschätzer Hedges' g ($-0,625$; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Überlegenheit für Vortioxetin ($p = 0,0039$). Der Gesamtschätzer Hedges' g ($-0,186$; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo bei der Behandlung der schweren MDE ($p = 0,2378$). Der Gesamteffektschätzer Hedges' g ($-0,440$; *Random Effect Model*) des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt einen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram ($p = 0,1006$) für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik in der Teilpopulation schwere MDE.

Vortioxetin zeigt bei Patienten mit mittelgradiger MDE eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung der depressiven Symptomatik als Citalopram und bei Patienten mit schwerer MDE einen numerischen Vorteil gegenüber Citalopram (Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik).

Für die beiden Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurde jeweils eine Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs auf Basis der MMRM/OC-Auswertung berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der ANCOVA/LOCF-Analysen bewerten zu können.

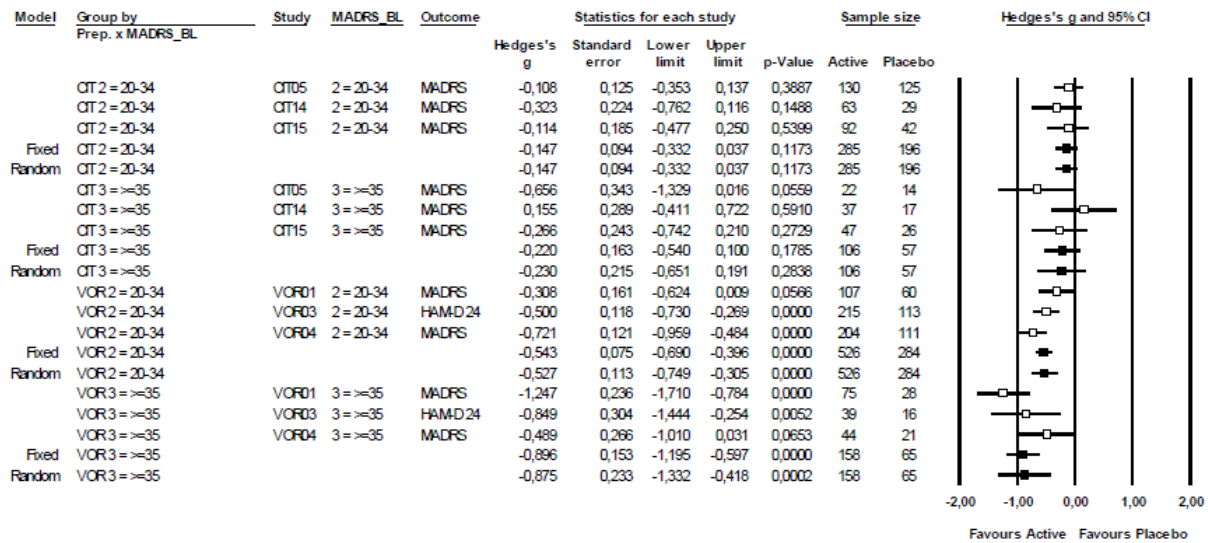


Abbildung 4-79: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) des indirekten Vergleichs der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – patientenindividuelle Daten

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (*Random Effect Model*) sowohl bei der mittelgradigen MDE (Hedges' g [95 %]: -0,380 [-0,668; -0,091]; $p = 0,0099$) als auch bei der schweren MDE (Hedges' g [95 %]: -0,645 [-1,266; -0,023]; $p = 0,0421$) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram.

Für die mittelgradige MDE bestätigt die Sensitivitätsanalyse das Ergebnis der Hauptanalyse der Teilpopulation, die eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram in der Verbesserung der depressiven Symptomatik zeigt (Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik). Für die schwere MDE zeigen sowohl die Sensitivitätsanalyse als auch die Hauptanalyse in die gleiche Richtung, wobei die Hauptanalyse einen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram zeigt und die Sensitivitätsanalyse in diesem Endpunkt eine statistische Signifikanz zeigt.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse der Meta-Analysen und dieses indirekten Vergleich sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Vortioxetin-Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland. Ebenso entsprach die Behandlung in den Citalopram-Studien dem Zulassungsstatus von Citalopram in Deutschland.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.1.2 Ansprechrate – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-163: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Vortioxetin	Placebo	Citalopram
Vortioxetin				
3	305	•	•	
	11492A	•	•	
	13267A	•	•	
Citalopram				
4	Fraguas 2009*			
	Gastpar 2006		•	•
	99008*			
	97205*			
	99003		•	•
	99007*			
	91206*			
	89303		•	•
	89306		•	•
	29060/785*			
*nur Darstellung der Einzelergebnisse, keine Verwendung im indirekten Vergleich, da keine europäische Studienpopulation				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

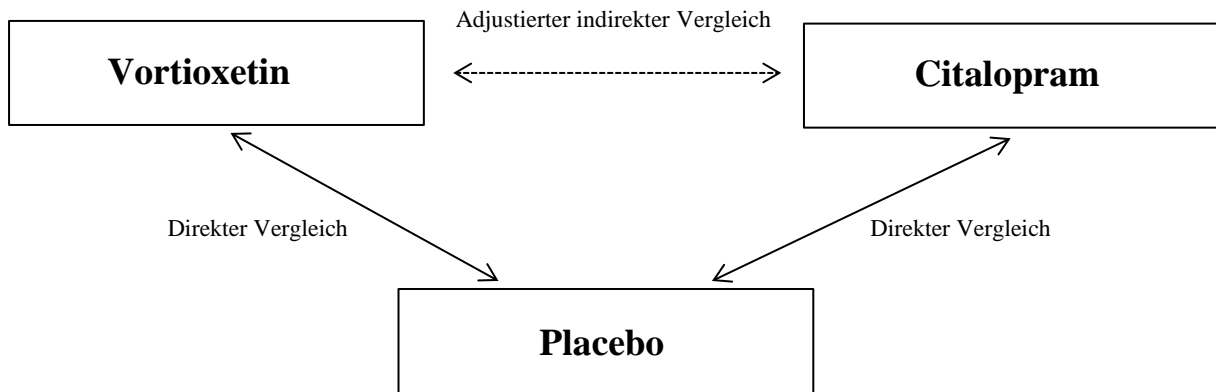


Abbildung 4-80: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram - Ansprechrate

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-164: Operationalisierung von Endpunkt Ansprechrate

Studie	Operationalisierung
Vortioxetin	
305	<p>3. HAMD₂₄^{1#} Ansprechrate in Woche 8 4. MADRS³ Ansprechrate in Woche 8</p> <p>Die HAMD₂₄ bzw. MADRS Ansprechrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 eine mindestens 50 %ige Reduktion des HAMD₂₄ bzw. MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes und die Behandlung als Variablen eingesetzt.</p>
11492A	<p>4. HAMD₂₄¹ Ansprechrate in Woche 6 5. HAMD₁₇² Ansprechrate in Woche 6 6. MADRS^{3#} Ansprechrate in Woche 6</p> <p>Die HAMD₂₄, HAMD₁₇ bzw. MADRS Ansprechrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 6 eine mindestens 50 %ige Reduktion des HAMD₂₄, HAMD₁₇ bzw. MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Der Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem jeweiligen Erhebungsinstrument wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels paarweisem Chi-Quadrat-Test und Fisher's exaktem Test ausgewertet.</p>
13267A	<p>MADRS³ Ansprechrate in Woche 8</p> <p>Die MADRS Ansprechrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 eine mindestens 50 %ige Reduktion des MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der MADRS Baselinewert als Kovariate und die Behandlung als Faktor eingesetzt. Des Weiteren wurde der Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo auf Basis der LOCF-Daten mittels paarweisem Chi-Quadrat-Test und Fisher's exaktem Test ausgewertet.</p>
Citalopram	
Fraguas 2009	<p>1. HAMD₁₇^{2#} Ansprechrate in Woche 8 2. MADRS³ Ansprechrate in Woche 8</p> <p>Die HAMD₁₇ bzw. MADRS Ansprechrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 eine mindestens 50 %ige Reduktion des HAMD₁₇ bzw. MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels Chi-Quadrat-Test.</p>
Gastpar 2006	<p>HAMD₁₇² Ansprechrate in Woche 6</p> <p>Die HAMD₁₇ Ansprechrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 6 einen HAMD₁₇ Gesamtwert unter 10 oder eine mindestens 50 %ige Reduktion des HAMD₁₇ Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden die Behandlung und das Studienzentrum als Faktoren eingesetzt.</p>
99008	<p>MADRS³ Ansprechrate in Woche 8</p> <p>Die MADRS Ansprechrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 eine mindestens 50 %ige Reduktion des MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert an die Studienzentren.</p>

97205	<p>HAMD₂₄¹ Ansprechrage in Woche 8</p> <p>Die HAMD₂₄ Ansprechrage war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 eine mindestens 50 %ige Reduktion des HAMD₂₄ Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell.</p>
99003	<p>MADRS³ Ansprechrage in Woche 8</p> <p>Die MADRS Ansprechrage war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 eine mindestens 50 %ige Reduktion des MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels Chi-Quadrat-Test.</p>
99007	<p>MADRS³ Ansprechrage in Woche 8</p> <p>Die MADRS Ansprechrage war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 eine mindestens 50 %ige Reduktion des MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test adjustiert an die Studienzentren.</p>
91206	<p>MADRS³ Ansprechrage in Woche 6</p> <p>Die MADRS Ansprechrage war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 6 eine mindestens 50 %ige Reduktion des MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels Fisher's exaktem Test.</p>
89303	<p>1. HAMD₁₇² Ansprechrage in Woche 6</p> <p>2. MADRS^{3#} Ansprechrage in Woche 6</p> <p>Die HAMD₁₇ bzw. MADRS Ansprechrage war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 6 eine mindestens 50 %ige Reduktion des HAMD₁₇ bzw. MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels Chi-Quadrat-Test.</p>
89306	<p>MADRS³ Ansprechrage in Woche 6</p> <p>Die MADRS Ansprechrage war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 6 eine mindestens 50 %ige Reduktion des MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels Chi-Quadrat-Test.</p>
29060/785	<p>MADRS³ Ansprechrage in Woche 6</p> <p>Die MADRS Ansprechrage war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 6 eine mindestens 50 %ige Reduktion des MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden die Behandlung und die Region als Variablen eingesetzt.</p>
<p>¹HAMD₂₄ – ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression. Bei der HAMD₂₄ handelt es sich um eine Erweiterung der HAMD₁₇. Neben den 17 Einzelsymptomen der HAMD₁₇ werden 7 zusätzliche Symptome erfasst. Dies sind Tagesschwankungen (Einstufung 0 – 2), Depersonalisierung/Derealisation (0-4), paranoide Symptome (0-4), Zwangssymptome (0-2), Hilflosigkeit (0-4), Hoffnungslosigkeit (0-4) und Wertlosigkeit (0-4). Der HAMD₂₄ Gesamtwert setzt sich aus den 24 Einzelsymptomen zusammen und kann somit Werte zwischen 0 und 76 annehmen (CIPS 2005a).</p> <p>²HAMD₁₇ – ist eine Fremdbeurteilungsskala mit 17 Einzelsymptomen zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression. Neun Symptome werden bezüglich ihres Vorhandenseins auf einer 3-stufigen Skala von 0 (fehlt) bis 2 (deutlich vorhanden) beurteilt. Die übrigen 8 Symptome</p>	

werden auf einer 5-stufigen Skala von 0 (fehlt) bis 4 (extrem) beurteilt. Der HAMD₁₇ Gesamtwert setzt sich aus den 17 Einzelsymptomen zusammen und kann somit Werte zwischen 0 und 52 annehmen (CIPS 2005a).

³MADRS – ist eine Fremdbeurteilungsskala mit zehn Einzelsymptomen (sichtbare Traurigkeit, mitgeteilte Traurigkeit, innere Anspannung, reduzierter Schlaf, reduzierter Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Antriebsmangel, Gefühl der Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken, Suizidgedanken) zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression. Bei der Entwicklung der Skala stand die Veränderungssensitivität im Vordergrund. Die Einzelsymptome werden auf einer 7-stufigen Skala von 0 (keine Symptome) bis 6 (schwerwiegende Symptome) beurteilt. Der MADRS-Gesamtwert setzt sich aus den Werten für die 10 Einzelsymptome zusammen und kann somit Werte zwischen 0 und 60 annehmen (CIPS 2005b).

primäre Endpunktskala

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.*

Tabelle 4-165: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt *Ansprechrate* in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Vortioxetin						
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11492A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
13267A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Citalopram						
Fraguas 2009	hoch	ja	ja	nein	ja	hoch
Gastpar 2006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
99008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
97205	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
99003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
99007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
91206	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
89303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
89306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
29060/785	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Vortioxetin

Studie 305

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie 305 als niedrig eingestuft.

Studie 11492A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des

Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie 11492A als niedrig eingestuft.

Studie 13267A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie 13267A als niedrig eingestuft.

Citalopram

Studie Fraguas 2009

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat. Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase abgebrochen. Aus diesem Grund wird die Berichterstattung dieses Endpunkts alleine als nicht ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie Fraguas 2009 als hoch eingestuft.

Studie Gastpar 2006

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie Gastpar 2006 als niedrig eingestuft.

Studie 99008

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie 99008 als niedrig eingestuft.

Studie 97205

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie 97205 als hoch eingestuft.

Studie 99003

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie 99003 als niedrig eingestuft.

Studie 99007

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie 99007 als niedrig eingestuft.

Studie 91206

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie 91206 als niedrig eingestuft.

Studie 89303

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie 89303 als niedrig eingestuft.

Studie 89306

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie 89306 als niedrig eingestuft.

Studie 29060/785

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechrate wird für Studie 29060/785 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechrare für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-166: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrare aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Erhebungs- instrument Behandlungsarm	N	Ansprechrare zu Studienende Anzahl / %	Verum vs. Placebo Unterschied (%-Punkte) (95% KI) Odds ratio (95 % KI) p-Wert
Vortioxetin			
305			
<i>HAMD₂₄</i> [#]			
Vortioxetin 5 mg	139	63 / 45,3	na 2,739 (1,631; 4,598) p < 0,001
Vortioxetin 10 mg	139	69 / 49,6	na 3,348 (1,995; 5,618) p < 0,001
Placebo	139	32 / 23,0	
<i>MADRS</i>			
Vortioxetin 5 mg	139	61 / 43,9	na 2,414 (1,447; 4,027) p < 0,001
Vortioxetin 10 mg	139	68 / 48,9	na 2,926 (1,752; 4,885) p < 0,001
Placebo	139	34 / 24,5	
11492A			
<i>HAMD₂₄</i>			
Vortioxetin 5 mg	108	78 / 72,22	32,22 (19,61; 44,84) 3,900 (2,196; 6,925)p = 0,000 (Chi ² Test), p = 0,000 (Fisher's Exact Test) p = 0,000 (Odds Ratio)
Vortioxetin 10 mg	100	69 / 69,00	29,00 (15,96; 42,04) 3,339 (1,876; 5,941)p = 0,000 (Chi ² Test), p = 0,000 (Fisher's Exact Test) p = 0,000 (Odds Ratio)
Placebo	105	42 / 40,00	
<i>HAMD₁₇</i>			
Vortioxetin 5 mg	108	74 / 68,52	27,57 (14,71; 40,42)

Studie <i>Erhebungsinstrument</i> Behandlungsarm	N	Ansprechrate zu Studienende Anzahl / %	Verum vs. Placebo Unterschied (%-Punkte) (95% KI) Odds ratio (95 % KI) p-Wert
Vortioxetin 10 mg	100	65 / 65,00	3,138 (1,788; 5,507)p = 0,000 (Chi ² Test), p = 0,000 (Fisher's Exact Test) p = 0,0001 (Odds Ratio) 24,05 (10,79; 37,31)
Placebo	105	43 / 40,95	2,678 (1,521; 4,715)p = 0,001 (Chi ² Test), p = 0,001 (Fisher's Exact Test) p = 0,0006 (Odds Ratio)
<i>MADRS</i> [#]			
Vortioxetin 5 mg	108	72 / 66,67	21,90 (8,89; 34,92) 2,468 (1,417; 4,299)p = 0,001 (Chi ² Test), p = 0,002 (Fisher's Exact Test) p = 0,0014 (Odds Ratio)
Vortioxetin 10 mg	100	68 / 68,00	23,24 (10,05; 36,43) 2,622 (1,484; 4,635)p = 0,001 (Chi ² Test), p = 0,001 (Fisher's Exact Test) p = 0,0009 (Odds Ratio)
Placebo	105	47 / 44,76	
13267A			
<i>MADRS</i>			
Vortioxetin 15 mg	149	85 / 57,0	24,8 (35,6; 14,0) 2,80 (1,76; 4,47) p < 0,0001(Chi ² Test), p < 0,0001 (Fisher's Exact Test), p < 0,0001(Odds Ratio)
Vortioxetin 20 mg	151	93 / 61,6	29,3 (40,0; 18,7) 3,36 (2,10; 5,36) p < 0,0001(Chi ² Test), p < 0,0001 (Fisher's Exact Test), p < 0,0001(Odds Ratio)
Placebo	158	51 / 32,3	
Citalopram			
Fraguas 2009			
<i>HAMD₁₇</i> [#]			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	19 (ITT)	13 / 68,4	12,1 (na) na

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlungsarm	N	Ansprechrate zu Studienende Anzahl / %	Verum vs. Placebo Unterschied (%-Punkte) (95% KI) Odds ratio (95 % KI) p-Wert
Placebo	18 (ITT)	9 / 56,3	p = 0,458
<i>MADRS</i>			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	19 (ITT)	15 / 78,9	17,8 (na) na p = 0,235
Placebo	18 (ITT)	11 / 61,1	
Gastpar 2006			
<i>HAMD₁₇</i>			
Citalopram 20 mg	127 (ITT)	na / 55,9	na 0,343 (0,187; 0,631) p = 0,0006
Placebo	130 (ITT)	na / 39,2	
99008			
<i>MADRS</i>			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	119 (ITT)	61 / 51,3	na na p = 0,077
Placebo	125 (ITT)	51 / 40,8	
97205			
<i>HAMD₂₄</i>			χ^2 <i>p</i>
Citalopram flexibel (10 - 40 mg)	84 (ITT)	34 / 40,5	$\chi^2 = 0,97$ p = 0,32
Placebo	90 (ITT)	34 / 37,8	
99003			
<i>MADRS</i>			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	159	79 / 49,7	6,2 (-4,9; 17,2) na p = 0,308
Placebo	154	67 / 43,5	
99007			
<i>MADRS</i>			
Citalopram 40 mg	125 (ITT)	57 / 45,6	na na p = 0,0033

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlungsarm	N	Ansprechrate zu Studienende Anzahl / %	Verum vs. Placebo Unterschied (%-Punkte) (95% KI) Odds ratio (95 % KI) p-Wert
Placebo	119 (ITT)	33 / 27,7	
91206			
<i>MADRS</i>			
Citalopram 10 mg	123 (ITT)	na / 51	na na p = 0,015
Citalopram 20 mg	127 (ITT)	na / 49	na na p = 0,041
Citalopram 40 mg	120 (ITT)	na / 61	na na p < 0,001
Placebo	124 (ITT)	na / 35	
89303			
<i>HAMD₁₇</i>			
Citalopram 20 mg	70 (ITT)	36 / 51	na na p = 0,60
Citalopram 40 mg	64 (ITT)	38 / 59	na na p = 0,16
Placebo	66 (ITT)	31 / 47	
<i>MADRS[#]</i>			
Citalopram 20 mg	70 (ITT)	37 / 53	na na p = 0,88
Citalopram 40 mg	64 (ITT)	42 / 66	na na p = 0,10
Placebo	66 (ITT)	34 / 52	
89306			
<i>MADRS</i>			
Citalopram 20 mg	88 (ITT)	54 / 61	na na p = 0,58
Citalopram 40 mg	97 (ITT)	58 / 60	na

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlungsarm	N	Ansprechrate zu Studienende Anzahl / %	Verum vs. Placebo Unterschied (%-Punkte) (95% KI) Odds ratio (95 % KI) p-Wert
Placebo	89 (ITT)	51 / 57	na p = 0,73
29060/785			
<i>MADRS</i>			
Citalopram 20 mg	104 (ITT- Efficacy)	54 / 51,9	na 1,97 (1,13; 3,46) p = 0,018
Citalopram 40 mg	95 (ITT- Efficacy)	48 / 50,5	na 1,88 (1,06; 3,35) p = 0,031
Placebo	101 (ITT- Efficacy)	36 / 35,6	
Daten basieren auf FAS, LOCF, wenn nicht anders angegeben KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Asperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Rating Scale for Depression</i> FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ITT: <i>Intention-to-treat</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> # primäre Endpunktskala Quellen: Takeda 2010b, Lundbeck 2008, Lundbeck 2012, Fraguas et al. 2009, Gastpar et al. 2006, Forest 2000, Roose et al. 2004, Lundbeck 2001, Forest 2001, Lundbeck 1994, Lundbeck 1993a, Lundbeck 1993b, GlaxoSmithKline 2001			

In die 3 für den indirekten Vergleich relevanten Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) flossen je Studienarm zwischen 100 und 158 Patienten ein. Die Ansprechrate von Vortioxetin lag sich zwischen 43,9 % und 72,2 %.

In allen 3 Studien wurde die Ansprechrate anhand des MADRS ausgewertet. Die Definition für ein Ansprechen war dabei in allen Studien gleich (mindestens 50 %ige Reduktion des MADRS Gesamtwertes zu Studienende im Vergleich zu Baseline). Ein Ansprechen auf die Therapie wurde sowohl unter der Behandlung mit Vortioxetin als auch unter Placebo beobachtet. Alle 3 Studien zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit der jeweils untersuchten Vortioxetin-Dosierungen gegenüber Placebo in dem Anteil der Patienten, die ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die Behandlung aufweisen.

In 2 Studien (305, 11492A) wurde die Ansprechrate zusätzlich zur MADRS-Auswertung auch anhand des HAMD₂₄ bewertet. Die Definition für ein Ansprechen war dabei in beiden Studien gleich (mindestens 50 %ige Reduktion des HAMD₂₄ Gesamtwertes zu Studienende im Vergleich zu Baseline). Sowohl unter der Behandlung mit Vortioxetin als auch unter Placebo zeigen die Patienten ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die jeweilige

Behandlung. Beide Studien zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit der jeweils untersuchten Vortioxetin-Dosierungen gegenüber Placebo in dem Anteil der Patienten, die ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die Behandlung aufweisen. In der Studie 11492A wurde zusätzlich auch die HAMD₁₇ Ansprechrates ausgewertet, welche die Ergebnisse der HAMD₂₄ Ansprechrates bestätigt, d.h. es zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo.

In den 10 Citalopram-Studien wurde die Ansprechrates mittels HAMD₂₄, HAMD₁₇ und/oder MADRS ausgewertet. Je Studienarm flossen zwischen 18 und 159 Patienten in die Bewertung ein. Die ermittelte Ansprechrates für Citalopram lag zwischen 40,5 % und 78,9 %.

In 8 der 10 Studien (Fraguas 2009, 99008, 99003, 99007, 91206, 89303, 89306, 29060/785) wurde die Ansprechrates anhand des MADRS ausgewertet. Die Definition für ein Ansprechen war dabei in allen Studien gleich (mindestens 50 %ige Reduktion des MADRS Gesamtwertes zu Studienende im Vergleich zu Baseline). Ein Ansprechen auf die Therapie wurde sowohl unter der Behandlung mit Citalopram als auch unter Placebo beobachtet. Alle 8 Studien zeigen einen numerischen Vorteil für Citalopram gegenüber Placebo. In den Studien 99007, 91206 und 29060/785 ist dieser numerische Unterschied statistisch signifikant.

In 4 Studien wurde die Ansprechrates anhand des HAMD₁₇ (Fraguas 2009, Gastpar 2006, 89303) bzw. HAMD₂₄ (97205) bewertet. Die Definition für ein Ansprechen war dabei in den Studien Fraguas 2009, 97205 und 89303 gleich (mindestens 50 %ige Reduktion des HAMD₁₇ bzw. HAMD₂₄ Gesamtwertes zu Studienende im Vergleich zu Baseline). In der Studie Gastpar 2006 war ein Ansprechen auf die Therapie definiert als HAMD₁₇ Gesamtwert < 10 oder eine mindestens 50 %ige Reduktion des HAMD₁₇ Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline an Studienende. Sowohl unter der Behandlung mit Citalopram als auch unter Placebo zeigen die Patienten ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die jeweilige Behandlung, dabei zeigt sich in allen Studien ein numerischer Vorteil für Citalopram. Die Studie Gastpar 2006 zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Citalopram gegenüber Placebo in dem Anteil der Patienten, die ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die Behandlung aufweisen.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analyse Vortioxetin versus Placebo

Die europäischen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($I^2=26,8\%$, $p = 0,2549$). Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

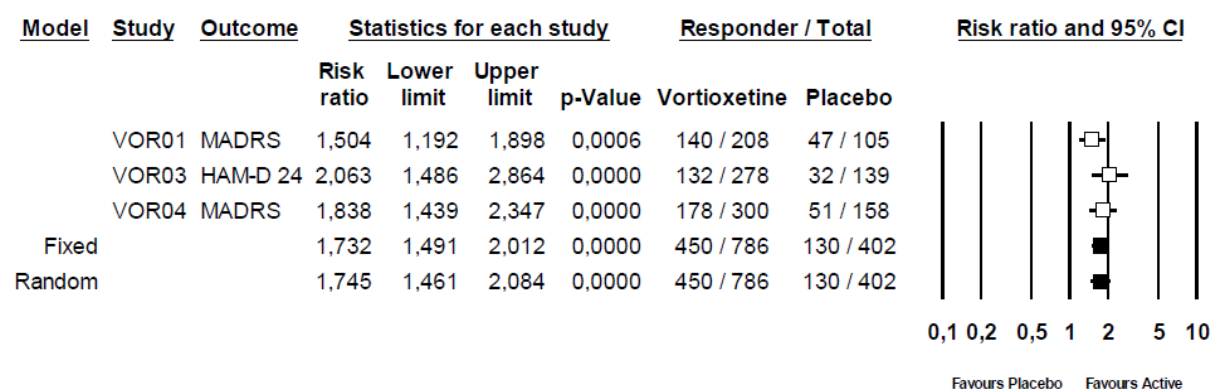


Abbildung 4-81: Meta-Analyse für den Endpunkt Ansprechrates (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=26,8\%$, $p = 0,2549$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,745; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p < 0,0001$) in dem Anteil der Patienten, die ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die Behandlung zeigen (Endpunkt Ansprechrates).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Ansprechrates bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-167: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Ansprechrates; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffektschätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,8232	2,891 \pm nz	[2,236; 3,739]	< 0,0001

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Risikodifferenz	0,0 %	0,8258	0,250 ± 0,029	[0,193; 0,306]	< 0,0001

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Ansprechrate zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo (OR 2,891, p < 0,0001; RD 0,250, p < 0,0001; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit die statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo in dem Anteil der Patienten, die ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die Behandlung zeigen (Endpunkt Ansprechrate).

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Ansprechrate auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

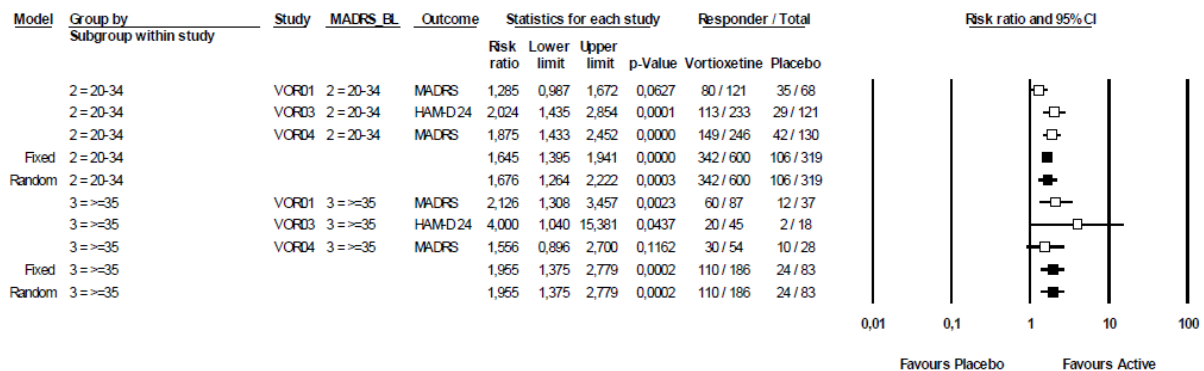


Abbildung 4-82: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Ansprechrate (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - I²=64,8 %, p = 0,0583; schwere MDE - I²=0,0 %, p = 0,3944

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,676; *Random Effect Model*) bei einem Hinweis auf substanzielle Heterogenität der Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo

($p = 0,0003$) in dem Anteil der Patienten, die ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die Behandlung zeigen (Endpunkt Ansprechrates).

Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,955; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p = 0,0002$) in dem Anteil der Patienten, die ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die Behandlung zeigen (Endpunkt Ansprechrates).

Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

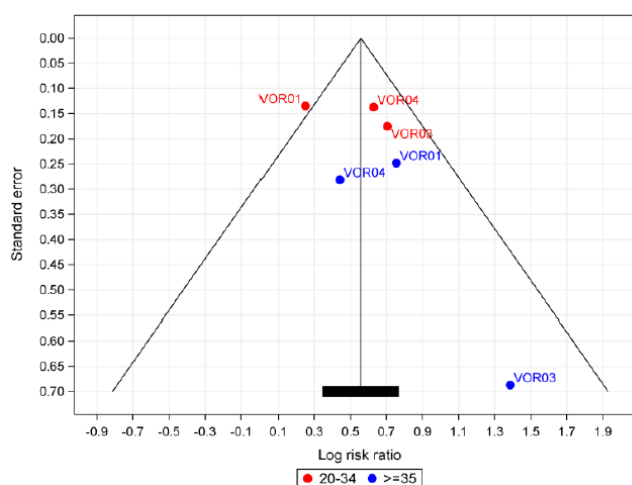


Abbildung 4-83: Funnel-Plot der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Ansprechrates (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE (rot) - $I^2=64,8\%$, $p = 0,0583$; schwere MDE (blau) - $I^2=0,0\%$, $p = 0,3944$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Sensitivitätsanalysen meta-analytisch berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der Analyse des Relativen Risikos bewerten zu können.

Tabelle 4-168: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Ansprechrates; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamteffekt-schätzer Teilpopulation	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert

Gesamteffekt- schätzer Teilpopulation	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio					
mittelgradige MDE	11,9 %	0,3213	2,742 ± nz	[2,010; 3,742]	< 0,0001
schwere MDE	0,0 %	0,4032	3,683 ± nz	[2,068; 6,562]	< 0,0001
Risikodifferenz					
mittelgradige MDE	12,2 %	0,3202	0,240 ± 0,035	[0,171; 0,308]	< 0,0001
schwere MDE	0,0 %	0,4991	0,310 ± 0,059	[0,195; 0,425]	< 0,0001
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Teilpopulationen für den Endpunkt Ansprechrate zeigen die Gesamteffektschätzer Odds Ratio und Risikodifferenz (*Random Effect Model*) bei homogener Datenlage sowohl bei der mittelgradigen MDE (OR 2,742; RD 0,240) als auch bei der schweren MDE (OR 3,683; RD 0,310) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo (jeweils $p < 0,0001$).

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigen die Sensitivitätsanalysen das Ergebnis der jeweiligen Hauptanalyse der Teilpopulation, die eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo in dem Endpunkt Ansprechrate zeigt.

Ergebnisse der Meta-Analyse Citalopram versus Placebo

Die für den indirekten Vergleich relevanten Citalopram-Studien Gastpar 2006, 99003, 89303 und 89306 sind aufgrund des Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Es liegt kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($I^2=2,7\%$, $p=0,3788$). Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

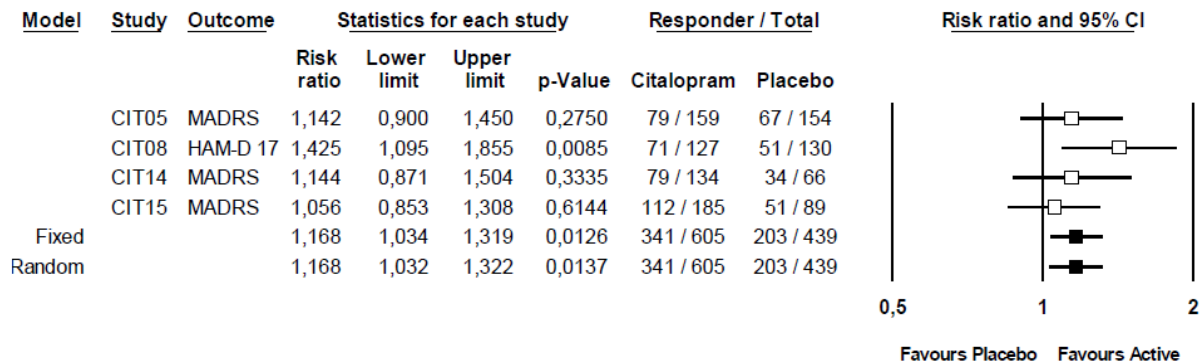


Abbildung 4-84: Meta-Analyse für den Endpunkt Ansprechrate (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=2,7\%$, $p=0,3788$; [CIT05 = 99003, CIT08 = Gastpar 2006, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,168; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Citalopram gegenüber Placebo ($p=0,0137$) in dem Anteil der Patienten, die ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die Behandlung zeigen (Endpunkt Ansprechrate).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Ansprechrate bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-169: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Ansprechrare; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (Random Effect Model)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,4671	1,405 ± nz	[1,092; 1,808]	0,0081
Risikodifferenz	0,0 %	0,4496	0,084 ± 0,032	[0,023; 0,146]	0,0074

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Ansprechrare zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Citalopram gegenüber Placebo (OR 1,405, p = 0,0081; RD 0,084, p = 0,0074; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit die statistisch signifikante Überlegenheit von Citalopram gegenüber Placebo in dem Anteil der Patienten, die ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die Behandlung zeigen (Endpunkt Ansprechrare).

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Ansprechrare auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten. Da für die Studie Gastpar 2006 keine patientenindividuellen Daten zur Verfügung standen, konnte diese Studie nicht in die Auswertung der Teilpopulationen einbezogen werden.

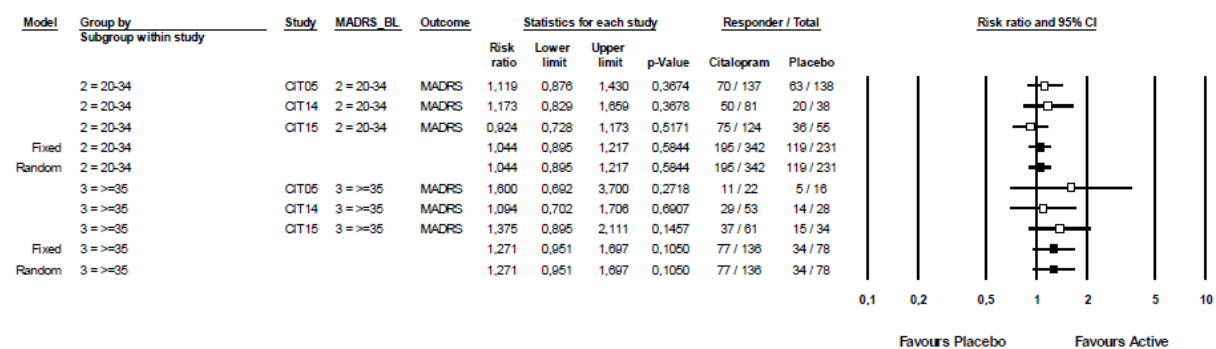


Abbildung 4-85: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Ansprechrare (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - I²=0,0 %, p = 0,4181; schwere MDE - I²=0,0 %, p = 0,6522

[CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,044; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo ($p = 0,5844$) in dem Anteil der Patienten, die ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die Behandlung zeigen (Endpunkt Ansprechrates).

Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,271; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied von Citalopram gegenüber Placebo ($p = 0,1050$) in dem Endpunkt Ansprechrates.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Sensitivitätsanalysen meta-analytisch berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der Analyse des Relativen Risikos bewerten zu können.

Tabelle 4-170: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Ansprechrates; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo

Gesamteffekt- schätzer Teilpopulation	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,4632	1,140 ± nz	[0,807; 1,610]	0,4565
schwere MDE	0,0 %	0,6809	1,661 ± nz	[0,944; 2,925]	0,0787
Risikodifferenz					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,4473	0,030 ± 0,043	[-0,054; 0,114]	0,4834
schwere MDE	0,0 %	0,6880	0,127 ± 0,070	[-0,010; 0,264]	0,0700
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Teilpopulationen für den Endpunkt Ansprechrates zeigen die Gesamteffektschätzer Odds Ratio und Risikodifferenz (*Random Effect Model*) bei homogener Datenlage sowohl bei der mittelgradigen MDE (OR 1,140; RD 0,030) als auch bei der schweren MDE (OR 1,661; RD 0,127) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Citalopram und Placebo (jeweils $p > 0,05$).

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigen die Sensitivitätsanalysen das Ergebnis der jeweiligen Hauptanalyse der Teilpopulation, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in dem Endpunkt Ansprechrates zeigt.

Ergebnis des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram

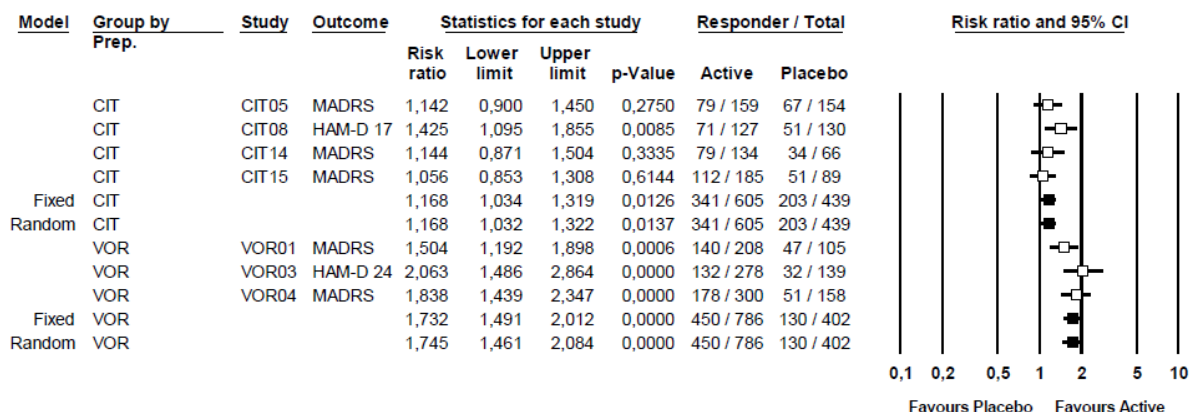


Abbildung 4-86: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Ansprechrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation
 [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT08 = Gastpar 2006, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Tabelle 4-171: Ergebnis für den Endpunkt Ansprechrate (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich - Zielpopulation

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	1,745	p < 0,0001 [1,461; 2,084]	26,8 % p = 0,2549	1,493 [1,203; 1,854]	p = 0,0003
Citalopram vs Placebo	1,168	p = 0,0137 [1,032; 1,322]	2,7 % p = 0,3788		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Vortioxetin (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,745 [1,461; 2,084]; p < 0,0001). Auch der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,168 [1,032; 1,322]; p = 0,0137). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen sind jeweils homogen (Vortioxetin vs. Placebo I²=26,8 %, p = 0,2549; Citalopram vs. Placebo I²=2,7 %, p = 0,3788).

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,493 [1,203; 1,854]; $p = 0,0003$) für den Endpunkt Ansprechrates.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin ist der Anteil der Patienten, die ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die Behandlung aufweisen, statistisch signifikant größer als bei der Behandlung mit Citalopram (Endpunkt Ansprechrates).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Ansprechrates bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-172: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Ansprechrates; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

Gesamteffektschätzer Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Effektgröße ± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Effektgröße [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio					
Vortioxetin vs Placebo	2,891 ± nz	$p < 0,0001$ [2,236; 3,739]	0,0 % $p = 0,8232$	2,057 [1,435; 2,949]	$p < 0,0001$
Citalopram vs Placebo	1,405 ± nz	$p = 0,0081$ [1,092; 1,808]	0,0 % $p = 0,4671$		
Risikodifferenz					
Vortioxetin vs Placebo	0,250 ± 0,029	$p < 0,0001$ [0,193; 0,306]	0,0 % $p = 0,8258$	0,165 [0,082; 0,249]	$p = 0,0001$
Citalopram vs Placebo	0,084 ± 0,032	$p = 0,0074$ [0,023; 0,146]	0,0 % $p = 0,4496$		
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Ansprechrates zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage im indirekten Vergleich eine statistisch signifikante Überlegenheit von

Vortioxetin gegenüber Citalopram (OR 2,057, $p < 0,0001$; RD 0,165, $p = 0,0001$; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit die statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram in dem Anteil der Patienten, die ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die Behandlung zeigen (Endpunkt Ansprechrates).

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Der indirekte Vergleich für den Endpunkt Ansprechrates wurde zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten. Da für die Citalopram-Studie Gastpar 2006 keine patientenindividuellen Daten zur Verfügung standen, konnte diese Studie nicht in die Auswertung der Teilpopulationen einbezogen werden.

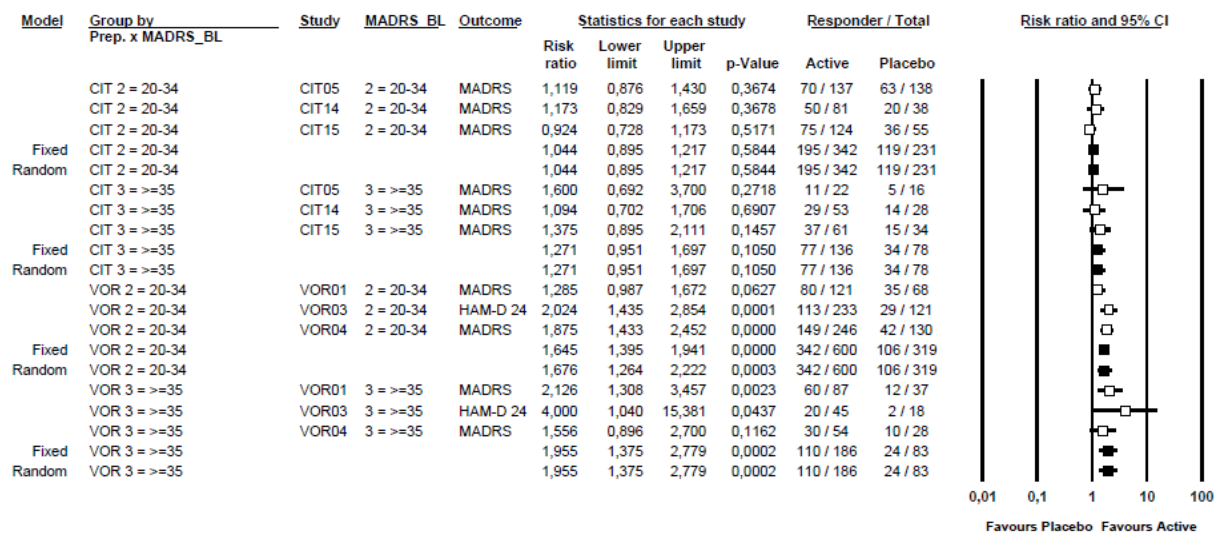


Abbildung 4-87: Indirekter Vergleich der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Ansprechrates (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – patientenindividuelle Daten

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Tabelle 4-173: Ergebnis der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Ansprechrate aus dem indirekten Vergleich

Teilpopulation	Meta-Analyse Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert		Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Vortioxetin vs Placebo	Citalopram vs Placebo	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Mittelgradige MDE	1,676 [1,264; 2,222] p = 0,0003	1,044 [0,895; 1,217] p = 0,5844	1,606 [1,164; 2,214]	p = 0,0039
Schwere MDE	1,955 [1,375; 2,779] p = 0,0002	1,271 [0,951; 1,697] p = 0,1050	1,538 [0,975; 2,426]	p = 0,0639

KI: Konfidenzintervall

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE ergibt der Gesamtschätzer Relatives Risiko (1,676; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Überlegenheit für Vortioxetin ($p = 0,0003$). Der Gesamtschätzer Relatives Risiko (1,044; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo bei der mittelgradigen MDE ($p = 0,5844$). Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,606; *Random Effect Model*) des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram ($p = 0,0039$) für den Endpunkt Ansprechrate in der Teilpopulation mittelgradige MDE.

Für die Teilpopulation schwere MDE ergibt der Gesamtschätzer Relatives Risiko (1,955; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Überlegenheit für Vortioxetin ($p = 0,0002$). Der Gesamtschätzer Relatives Risiko (1,271; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo bei der Behandlung der schweren MDE ($p = 0,1050$). Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,538; *Random Effect Model*) des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt einen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram ($p = 0,0639$) für den Endpunkt Ansprechrate in der Teilpopulation schwere MDE.

Vortioxetin zeigt bei Patienten mit mittelgradiger MDE eine statistisch signifikant größere Ansprechrate als Citalopram und bei Patienten mit schwerer MDE einen numerischen Vorteil gegenüber Citalopram.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Sensitivitätsanalysen berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der indirekten Vergleichsanalyse des Relativen Risikos bewerten zu können.

Tabelle 4-174: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Ansprechrate aus dem indirekten Vergleich

Gesamteffekt-schätzer Teilpopulation	Meta-Analyse Effektgröße + SE [95 % KI] p-Wert		Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Vortioxetin vs Placebo	Citalopram vs Placebo	Effektgröße [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio				
Mittelgradige MDE	2,742 ± nz [2,010; 3,742] p < 0,0001	1,140 ± nz [0,807; 1,610] p = 0,4565	2,405 [1,511; 3,827]	p = 0,0002
Schwere MDE	3,683 ± nz [2,068; 6,562] p < 0,0001	1,661 ± nz [0,944; 2,925] p = 0,0787	2,217 [0,988; 4,976]	p = 0,0536
Risikodifferenz				
Mittelgradige MDE	0,240 ± 0,035 [0,171; 0,308] p < 0,0001	0,030 ± 0,043 [-0,054; 0,114] p = 0,4834	0,210 [0,102; 0,318]	p = 0,0001
Schwere MDE	0,310 ± 0,059 [0,195; 0,425] p < 0,0001	0,127 ± 0,070 [-0,010; 0,264] p = 0,0700	0,183 [0,003; 0,362]	p = 0,0457
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall				

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu der Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio (2,405; *Random Effect Model*) als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz (0,210; *Random Effect Model*) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (OR p = 0,0002; RR p = 0,0001) in dem Endpunkt Ansprechrate. Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Hauptanalyse in der Teilpopulation mittelgradige MDE.

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu der Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Odds Ratio (2,217; *Random Effect Model*) einen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram ($p = 0,0536$) im Endpunkt Ansprechrate und der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz (0,183; *Random Effect Model*) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram ($p = 0,0457$). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen und der Hauptanalyse weisen in die gleiche Richtung, wobei die Hauptanalyse und die Sensitivitätsanalyse Odds Ratio einen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram zeigen und die Sensitivitätsanalyse Risikodifferenz eine statistische Signifikanz für den Endpunkt Ansprechrate zeigt.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse der Meta-Analysen und dieses indirekten Vergleich sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland. Ebenso entsprach die Behandlung in den Citalopram-Studien dem Zulassungsstatus von Citalopram in Deutschland.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

4.3.2.1.3.1.3 Remissionsrate – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-175: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Vortioxetin	Placebo	Citalopram
Vortioxetin				
3	305	•	•	
	11492A	•	•	
	13267A	•	•	
Citalopram				
3	Fraguas 2009*			
	97205*			
	99003		•	•
	91206*			
	89303		•	•
	89306		•	•
*nur Darstellung der Einzelergebnisse, keine Verwendung im indirekten Vergleich, da keine europäische Studienpopulation				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

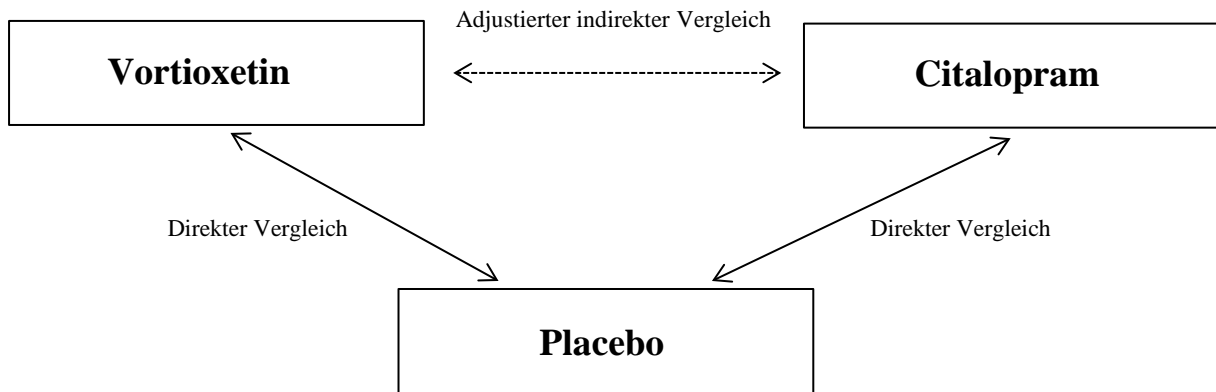


Abbildung 4-88: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram - Remissionsrate

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-176: Operationalisierung von Endpunkt Remissionsrate

Studie	Operationalisierung
Vortioxetin	
305	<p>3. HAMD₁₇^{2#} Remissionsrate in Woche 8 Die HAMD₁₇ Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 einen HAMD₁₇ Gesamtwert ≤ 7 aufwiesen.</p> <p>4. MADRS³ Remissionsrate in Woche 8 Die MADRS Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 einen MADRS Gesamtwert ≤ 10 aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes und die Behandlung als Variablen eingesetzt.</p>
11492A	<p>3. HAMD₁₇² Remissionsrate in Woche 6 Die HAMD₁₇ Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 6 einen HAMD₁₇ Gesamtwert ≤ 7 aufwiesen.</p> <p>4. MADRS^{3#} Remissionsrate in Woche 6 Die MADRS Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 6 einen MADRS Gesamtwert ≤ 10 aufwiesen.</p> <p>Der Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem jeweiligen Erhebungsinstrument wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels paarweisem Chi-Quadrat-Test und Fisher's exaktem Test ausgewertet.</p>
13267A	<p>MADRS³ Remissionsrate in Woche 8 Die MADRS Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 einen MADRS Gesamtwert ≤ 10 aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell. In diesem Modell wurden der MADRS Baselinewert als Kovariate und die Behandlung als Faktor eingesetzt. Des Weiteren wurde der Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo auf Basis der LOCF-Daten mittels paarweisem Chi-Quadrat-Test und Fisher's exaktem Test ausgewertet.</p>
Citalopram	
Fraguas 2009	<p>1. HAMD₁₇^{2#} Remissionsrate in Woche 8 Die HAMD₁₇ Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 einen HAMD₁₇ Gesamtwert < 8 aufwiesen.</p> <p>2. MADRS³ Remissionsrate in Woche 8 Die MADRS Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 einen MADRS Gesamtwert < 9 aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels Chi-Quadrat-Test.</p>
97205	<p>HAMD₂₄¹ Remissionsrate in Woche 8 Die HAMD₂₄ Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 einen HAMD₂₄ Gesamtwert ≤ 10 aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels logistischem Regressionsmodell.</p>
99003	<p>MADRS³ Remissionsrate in Woche 8 Die MADRS Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 8 einen MADRS Gesamtwert ≤ 12 aufwiesen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels Chi-Quadrat-Test.</p>
91206	<p>1. HAMD₁₇^{2#} Remissionsrate in Woche 6 Die HAMD₁₇ Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 6</p>

	<p>einen HAMD₁₇ Gesamtwert ≤ 7 aufwiesen (Endpunktbenennung im Studienreport: Grad des Ansprechens – wiederhergestellt).</p> <p>2. MADRS³ Remissionsrate in Woche 6</p> <p>Die MADRS Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 6 einen MADRS Gesamtwertes ≤ 12 aufwiesen (Endpunktbenennung im Studienreport: Grad des Ansprechens – wiederhergestellt).</p> <p>Die Auswertung auf Basis der LOCF-Daten erfolgte deskriptiv.</p>
89303	<p>1. HAMD₁₇² Remissionsrate in Woche 6</p> <p>Die HAMD₁₇ Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 6 einen HAMD₁₇ Gesamtwert ≤ 7 aufwiesen (Endpunktbenennung im Studienreport: Grad des Ansprechens – komplettes Ansprechen).</p> <p>2. MADRS^{3#} Remissionsrate in Woche 6</p> <p>Die MADRS Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 6 einen MADRS Gesamtwert ≤ 12 aufwiesen (Endpunktbenennung im Studienreport: Grad des Ansprechens – komplettes Ansprechen).</p> <p>Die Auswertung auf Basis der LOCF-Daten erfolgte deskriptiv.</p>
89306	<p>MADRS³ Remissionsrate in Woche 6</p> <p>Die MADRS Remissionsrate war definiert als prozentualer Anteil Patienten, die in Woche 6 einen MADRS Gesamtwert ≤ 12 aufwiesen (Endpunktbenennung im Studienreport: Grad des Ansprechens – komplettes Ansprechen).</p> <p>Die Auswertung auf Basis der LOCF-Daten erfolgte deskriptiv.</p>
	<p>¹HAMD₂₄ – ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression. Bei der HAMD₂₄ handelt es sich um eine Erweiterung der HAMD₁₇. Neben den 17 Einzelsymptomen der HAMD₁₇ werden 7 zusätzliche Symptome erfasst. Dies sind Tagesschwankungen (Einstufung 0 – 2), Depersonalisierung/Derealisation (0-4), paranoide Symptome (0-4), Zwangssymptome (0-2), Hilflosigkeit (0-4), Hoffnungslosigkeit (0-4) und Wertlosigkeit (0-4). Der HAMD₂₄ Gesamtwert setzt sich aus den 24 Einzelsymptomen zusammen und kann somit Werte zwischen 0 und 76 annehmen (CIPS 2005a).</p> <p>²HAMD₁₇ – ist eine Fremdbeurteilungsskala mit 17 Einzelsymptomen zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression. Neun Symptome werden bezüglich ihres Vorhandenseins auf einer 3-stufigen Skala von 0 (fehlt) bis 2 (deutlich vorhanden) beurteilt. Die übrigen 8 Symptome werden auf einer 5-stufigen Skala von 0 (fehlt) bis 4 (extrem) beurteilt. Der HAMD₁₇ Gesamtwert setzt sich aus den 17 Einzelsymptomen zusammen und kann somit Werte zwischen 0 und 52 annehmen (CIPS 2005a).</p> <p>³MADRS – ist eine Fremdbeurteilungsskala mit zehn Einzelsymptomen (sichtbare Traurigkeit, mitgeteilte Traurigkeit, innere Anspannung, reduzierter Schlaf, reduzierter Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Antriebsmangel, Gefühl der Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken, Suizidgedanken) zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression. Bei der Entwicklung der Skala stand die Veränderungssensitivität im Vordergrund. Die Einzelsymptome werden auf einer 7-stufigen Skala von 0 (keine Symptome) bis 6 (schwerwiegende Symptome) beurteilt. Der MADRS-Gesamtwert setzt sich aus den Werten für die 10 Einzelsymptome zusammen und kann somit Werte zwischen 0 und 60 annehmen (CIPS 2005b).</p> <p># primäre Endpunktskala</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-177: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Remissionsrate in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Vortioxetin						
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11492A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
13267A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Citalopram						
Fraguas 2009	hoch	ja	ja	nein	ja	hoch
97205	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
99003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
91206	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
89303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
89306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Vortioxetin

Studie 305

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Remissionsrate wird für Studie 305 als niedrig eingestuft.

Studie 11492A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen

(endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Remissionsrate“ wird für Studie 11492A als niedrig eingestuft.

Studie 13267A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Remissionsrate wird für Studie 13627A als niedrig eingestuft.

Citalopram

Studie Fraguas 2009

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat. Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase abgebrochen. Aus diesem Grund wird die Berichterstattung dieses Endpunkts alleine als nicht ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Remissionsrate wird für Studie Fraguas 2009 als hoch eingestuft.

Studie 97205

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Remissionsrate wird für Studie 97205 als hoch eingestuft.

Studie 99003

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Remissionsrate wird für Studie 99003 als niedrig eingestuft.

Studie 91206

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Remissionsrate wird für Studie 91206 als niedrig eingestuft.

Studie 89303

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Remissionsrate wird für Studie 89303 als niedrig eingestuft.

Studie 89306

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Remissionsrate wird für Studie 89306 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Remissionsrate für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-178: Ergebnisse für den Endpunkt Remissionsrate aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Erhebungs- instrument Behandlungsarm	N	Remissionsrate zu Studienende Anzahl / %	Verum vs. Placebo Unterschied (%-Punkte) (95% KI) Odds ratio (95 % KI) p-Wert
Vortioxetin			
305			
<i>HAMD₁₇</i> [#]			
Vortioxetin 5 mg	139	34 / 24,5	na 2,425 (1,264; 4,653) p = 0,008
Vortioxetin 10 mg	139	33 / 23,7	na 2,447 (1,273; 4,706) p = 0,007
Placebo	139	16 / 11,5	
<i>MADRS</i>			
Vortioxetin 5 mg	139	40 / 28,8	na 2,056 (1,150; 3,673) p = 0,015
Vortioxetin 10 mg	139	37 / 26,6	na 1,951 (1,082; 3,517) p = 0,026
Placebo	139	23 / 16,5	
11492A			
<i>HAMD₁₇</i>			
Vortioxetin 5 mg	108	51 / 47,22	19,60 (6,88; 32,32) 2,345 (1,325; 4,149)p = 0,003 (Chi ² Test), p = 0,005 (Fisher's Exact Test) p = 0,0034 (Odds Ratio)
Vortioxetin 10 mg	100	45 / 45,00	17,38 (4,41; 30,35) 2,144 (1,199; 3,836)p = 0,010 (Chi ² Test), p = 0,013 (Fisher's Exact Test) p = 0,0102 (Odds Ratio)
Placebo	105	29 / 27,62	
<i>MADRS</i> [#]			

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlungsarm	N	Remissionsrate zu Studienende Anzahl / %	Verum vs. Placebo Unterschied (%-Punkte) (95% KI) Odds ratio (95 % KI) p-Wert
Vortioxetin 5 mg	108	53 / 49,07	22,41 (9,74; 35,07) 2,650 (1,493; 4,704)p = 0,001 (Chi ² Test), p = 0,001 (Fisher's Exact Test) p = 0,0009 (Odds Ratio)
Vortioxetin 10 mg	100	49 / 49,00	22,33 (9,39; 35,28) 2,642 (1,474; 4,737)p = 0,001 (Chi ² Test), p = 0,001 (Fisher's Exact Test) p = 0,0011 (Odds Ratio)
Placebo	105	28 / 26,67	
13267A			
<i>MADRS</i>			
Vortioxetin 15 mg	149	52 / 34,9	15,9 (25,7; 6,1) 2,32 (1,37; 3,91) p = 0,0016 (Chi ² Test) p = 0,0019 (Fisher's Exact Test) p = 0,0016 (Odds Ratio)
Vortioxetin 20 mg	151	58 / 38,4	19,4 (29,3; 9,5) 2,65 (1,58; 4,44) p = 0,0002 (Chi ² Test) p = 0,0002 (Fisher's Exact Test) p = 0,0002 (Odds Ratio)
Placebo	158	30 / 19,0	
Citalopram			
Fraguas 2009			
<i>HAMD₁₇[#]</i>			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	19 (ITT)	13 / 68,4	12,1 (na) na p = 0,458
Placebo	18 (ITT)	9 / 56,3	
<i>MADRS</i>			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	19 (ITT)	15 / 78,9	23,4 (na) na p = 0,129
Placebo	18 (ITT)	10 / 55,6	
97205			
<i>HAMD₂₄</i>			
			χ^2

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlungsarm	N	Remissionsrate zu Studienende Anzahl / %	Verum vs. Placebo Unterschied (%-Punkte) (95% KI) Odds ratio (95 % KI) p-Wert
Citalopram flexibel (10 - 40 mg)	84 (ITT)	29 / 34,5	<i>p</i> $\chi^2 = 0,29$ p = 0,59
Placebo	90 (ITT)	30 / 33,3	
99003			
<i>MADRS</i>			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	159	63 / 39,6	-1,3 (-12,2; 9,6) na p = 0,819
Placebo	154	63 / 40,9	
91206			
<i>HAMD₁₇</i>			
Citalopram 10 mg	123 (ITT)	42 / 34	na na na
Citalopram 20 mg	127 (ITT)	41 / 32	na na na
Citalopram 40 mg	120 (ITT)	54 / 45	na na na
Placebo	124 (ITT)	28 / 23	
<i>MADRS</i>			
Citalopram 10 mg	123 (ITT)	57 / 46	na na na
Citalopram 20 mg	127 (ITT)	58 / 46	na na na
Citalopram 40 mg	120 (ITT)	66 / 55	na na na
Placebo	124 (ITT)	39 / 31	
89303			
<i>HAMD₁₇</i>			
Citalopram 20 mg	70 (ITT)	28 / 40	na

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlungsarm	N	Remissionsrate zu Studienende Anzahl / %	Verum vs. Placebo Unterschied (%-Punkte) (95% KI) Odds ratio (95 % KI) p-Wert
			na
			na
Citalopram 40 mg	64 (ITT)	31 / 48	na
			na
			na
Placebo	66 (ITT)	24 / 36	
<i>MADRS</i> [#]			
Citalopram 20 mg	70 (ITT)	35 / 50	na
			na
			na
Citalopram 40 mg	64 (ITT)	39 / 61	na
			na
			na
Placebo	66 (ITT)	31 / 47	
89306			
<i>MADRS</i>			
Citalopram 20 mg	88 (ITT)	53 / 60	na
			na
			na
Citalopram 40 mg	97 (ITT)	54 / 56	na
			na
			na
Placebo	89 (ITT)	50 / 56	
Daten basieren auf FAS, LOCF, wenn nicht anders angegeben			
KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo			
n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben			
<i>MADRS: Montgomery Asperg Depression Rating Scale, HAMD: Hamilton Rating Scale for Depression</i>			
<i>FAS: Full Analysis Set, LOCF: Last Observation Carried Forward</i>			
[#] primäre Endpunktskala			
Quellen: Takeda 2010b, Lundbeck 2008, Lundbeck 2012, Fraguas et al. 2009, Roose et al. 2004, Lundbeck 2001, Lundbeck 1994, Lundbeck 1993a, Lundbeck 1993b			

In die 3 für den indirekten Vergleich relevanten Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) flossen je Studienarm zwischen 100 und 158 Patienten ein. Die Remissionsrate von Vortioxetin lag sich zwischen 23,7 % und 49,1 %.

In allen 3 Studien wurde die Remissionsrate anhand des MADRS ausgewertet. Die Definition für die Remission war dabei in allen Studien gleich (MADRS Gesamtwertes ≤ 10 zu

Studienende). Patienten in Remission wurden sowohl unter der Behandlung mit Vortioxetin als auch unter Placebo beobachtet. Alle 3 Studien zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit der jeweils untersuchten Vortioxetin-Dosierungen gegenüber Placebo in dem Anteil der Patienten, die eine Remission der depressiven Symptomatik gemessen mittels MADRS aufweisen.

In 2 Studien (305, 11492A) wurde die Remissionsrate zusätzlich zur MADRS-Auswertung auch anhand des HAMD₁₇ bewertet. Die Definition für eine Remission war dabei in beiden Studien gleich (HAMD₁₇ Gesamtwertes ≤ 7 zu Studienende). Sowohl unter Behandlung mit Vortioxetin als auch unter Placebo zeigen Patienten eine Remission der depressiven Symptomatik. Beide Studien zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit der jeweils untersuchten Vortioxetin-Dosierungen gegenüber Placebo in dem Anteil der Patienten, die eine Remission der depressiven Symptomatik gemessen mittels HAMD₁₇ aufweisen.

In 6 der 10 Citalopram-Studien wurde die Remissionsrate bzw. der Grad des Ansprechens ausgewertet. Die Auswertung erfolgte mittels HAMD₂₄, HAMD₁₇ und/oder MADRS. Je Studienarm flossen zwischen 18 und 159 Patienten in die Bewertung ein. Die ermittelte Remissionsrate für Citalopram lag zwischen 34,5 % und 78,9 %.

In 5 der 6 Studien (Fraguas 2009, 99003, 91206, 89303, 89306) wurde die Remissionsrate anhand des MADRS ausgewertet. Die Definition für die Remission war dabei in 4 der 5 Studien gleich (MADRS Gesamtwertes ≤ 12 zu Studienende; Fraguas 2009: MADRS Gesamtwertes < 9 zu Studienende). Patienten in Remission wurden sowohl unter der Behandlung mit Citalopram als auch unter Placebo beobachtet. Die Studien 99003 und 89306 (40 mg/d) zeigen entweder geringere oder vergleichbare Remissionsraten in der Citalopram-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe. Alle anderen Studien bzw. Studienarme zeigen einen numerischen Vorteil für Citalopram gegenüber Placebo.

In 4 Studien wurde die Remissionsrate anhand des HAMD₁₇ (Fraguas 2009, 91206, 89303) bzw. HAMD₂₄ (97205) bewertet. Die Definition für eine Remission war dabei in den Studien Fraguas 2009, 91206 und 89303 gleich (HAMD₁₇ Gesamtwertes ≤ 7 zu Studienende). In der Studie 97205 war eine Remission definiert als HAMD₂₄ Gesamtwert ≤ 10 zu Studienende. Sowohl unter der Behandlung mit Citalopram als auch unter Placebo zeigen die Patienten eine Remission der depressiven Symptomatik, dabei zeigt sich in allen 4 Studien ein numerischer Vorteil für Citalopram.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analyse Vortioxetin versus Placebo

Die europäischen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($I^2=0,0\%$, $p = 0,9170$). Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

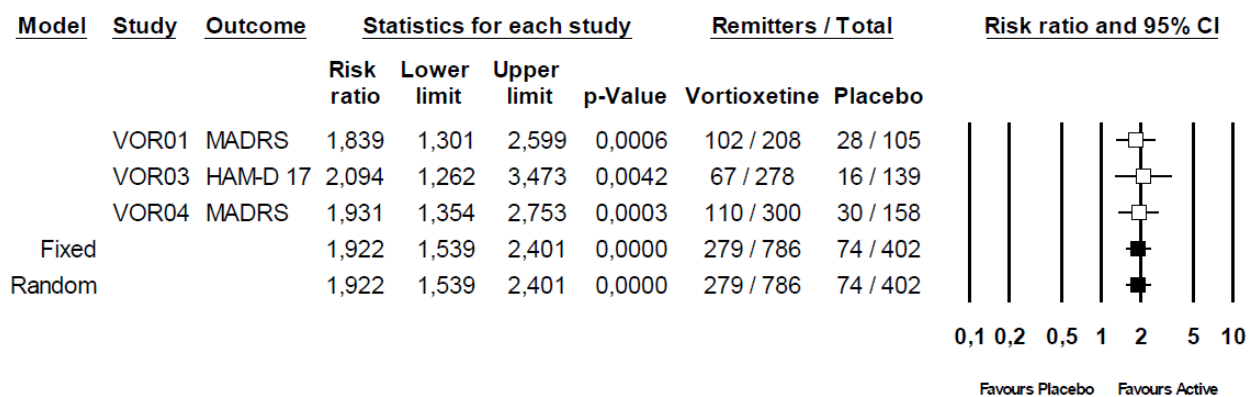


Abbildung 4-89: Meta-Analyse für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
 Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,9170$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,922; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p < 0,0001$) in dem Anteil der Patienten, die eine Remission der depressiven Symptomatik unter der Behandlung zeigen (Endpunkt Remissionsrate).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Remissionsrate bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-179: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Remissionsrate; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-	Heterogenität	Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)
---------------	---------------	---------------------------------------------

schätzer	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,9736	2,520 ± nz	[1,874; 3,389]	< 0,0001
Risikodifferenz	13,1 %	0,3165	0,165 ± 0,027	[0,112; 0,218]	< 0,0001

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Remissionsrate zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo (OR 2,520, p < 0,0001; RD 0,165, p < 0,0001).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit die statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo in dem Anteil der Patienten, die eine Remission der depressiven Symptomatik unter der Behandlung zeigen (Endpunkt Remissionsrate).

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Remissionsrate auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

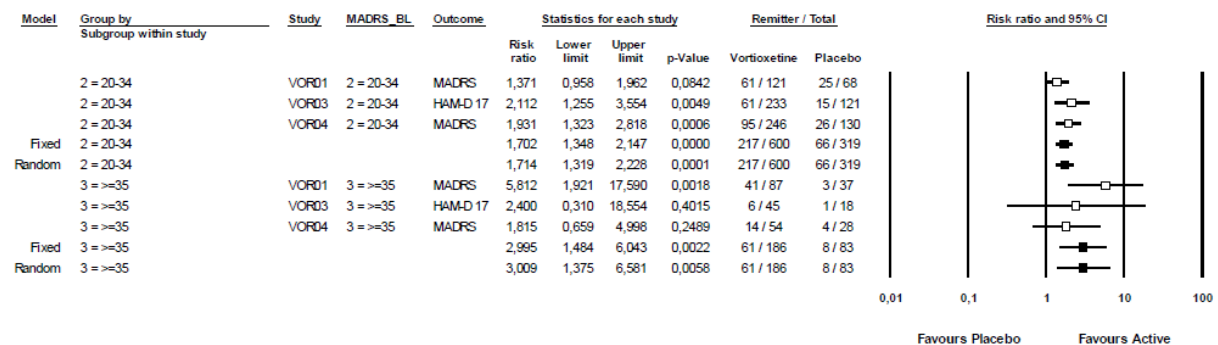


Abbildung 4-90: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - I²=19,5 %, p = 0,2887; schwere MDE - I²=15,3 %, p = 0,3071

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,714; *Random Effect Model*) bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo (p < 0,0001) in

dem Anteil der behandelten Patienten, die eine Remission der depressiven Symptomatik zeigen (Endpunkt Remissionsrate).

Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (3,009; *Random Effect Model*) bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p = 0,0058$) in dem Anteil der behandelten Patienten, die eine Remission der depressiven Symptomatik zeigen (Endpunkt Remissionsrate).

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Sensitivitätsanalysen meta-analytisch berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der Analyse des Relativen Risikos bewerten zu können.

Tabelle 4-180: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Remissionsrate; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamteffekt- schätzer Teilpopulation	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,6160	2,262 ± nz	[1,631; 3,138]	< 0,0001
schwere MDE	39,4 %	0,1920	4,098 ± nz	[1,377; 12,193]	0,0112
Risikodifferenz					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,7134	0,156 ± 0,029	[0,100; 0,212]	< 0,0001
schwere MDE	81,7 %	0,0042	0,198 ± 0,104	[-0,007; 0,403]	0,0579
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu der Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio (2,262; *Random Effect Model*) als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz (0,156; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo (OR $p < 0,0001$; RR $p < 0,0001$) in dem Endpunkt Remissionsrate. Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Hauptanalyse in der Teilpopulation mittelgradige MDE.

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu der Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Odds Ratio (4,098; *Random Effect Model*) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p = 0,0112$) im Endpunkt Remissionsrate bei einem Hinweis auf unbedeutende Heterogenität der Datenlage. Der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz (0,198; *Random Effect Model*) zeigt bei einem Beleg für substanzielle Heterogenität der Datenlage einen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p = 0,0579$) in diesem Endpunkt. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen und der

Hauptanalyse weisen in die gleiche Richtung, wobei die Hauptanalyse und die Sensitivitätsanalyse Odds Ratio eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo zeigen und die Sensitivitätsanalyse Risikodifferenz einen numerischen Vorteil für Vortioxetin für den Endpunkt Remissionsrate zeigt. Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

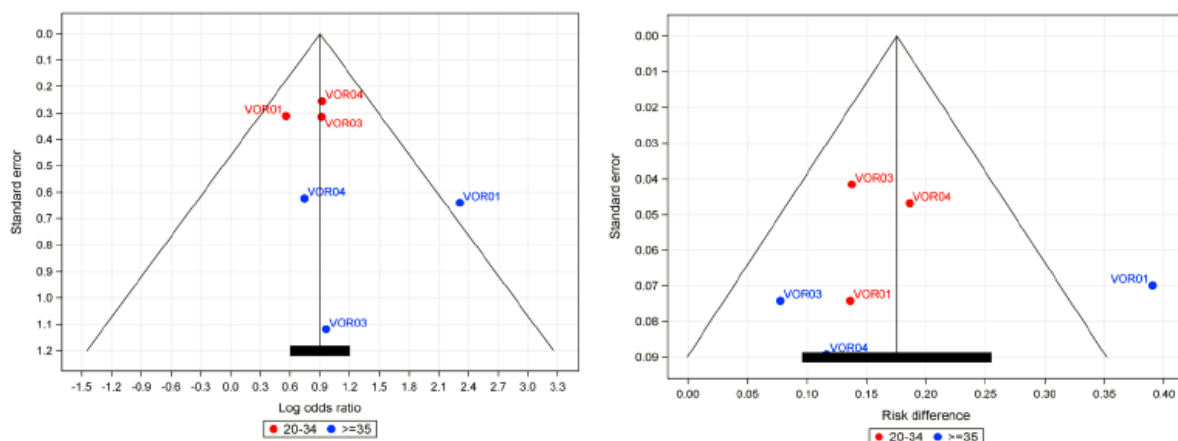


Abbildung 4-91: Funnel-Plot der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Remissionsrate (Odds Ratio, Risikodifferenz) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE (rot) - OR: $I^2=0,0\%$, $p = 0,6160$, RR: $I^2=0,0\%$, $p = 0,7134$; schwere MDE (blau) - OR: $I^2=39,4\%$, $p = 0,1920$, RR: $I^2=81,7\%$, $p = 0,0042$
 [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Ergebnisse der Meta-Analyse Citalopram versus Placebo

Die für den indirekten Vergleich relevanten Citalopram-Studien 99003, 89303 und 89306 sind aufgrund des Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($I^2=0,0\%$, $p = 0,6307$). Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

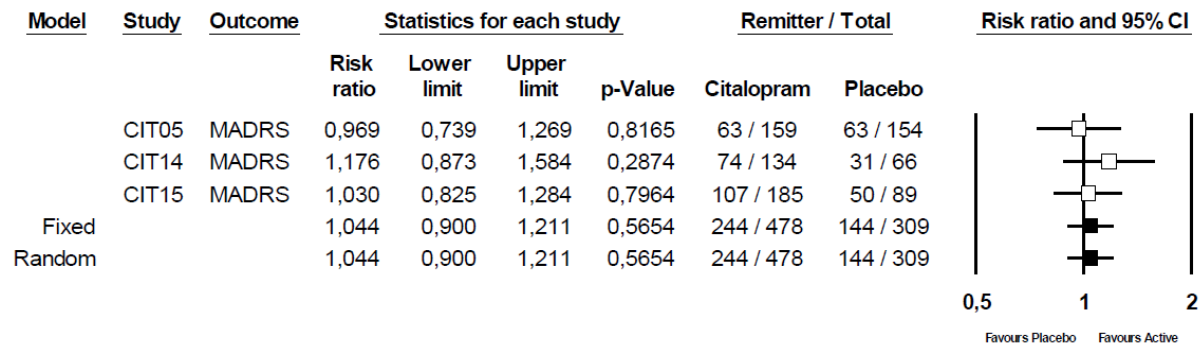


Abbildung 4-92: Meta-Analyse für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,6307$; [CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,044; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied von Citalopram gegenüber Placebo ($p = 0,5654$) in dem Anteil der Patienten, die eine Remission der depressiven Symptomatik unter der Behandlung zeigen (Endpunkt Remissionsrate).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Remissionsrate bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-181: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Remissionsrate; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (Random Effect Model)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,5975	1,085 ± nz	[0,809; 1,455]	0,5866
Risikodifferenz	0,0 %	0,5915	0,019 ± 0,037	[-0,052; 0,091]	0,5944

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Remissionsrate zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (OR 1,085, p = 0,5866; RD 0,019, p = 0,5944).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Meta-Analyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo zeigt in dem Anteil der Patienten, die eine Remission der depressiven Symptomatik unter der Behandlung aufweisen (Endpunkt Remissionsrate).

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Remissionsrate auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

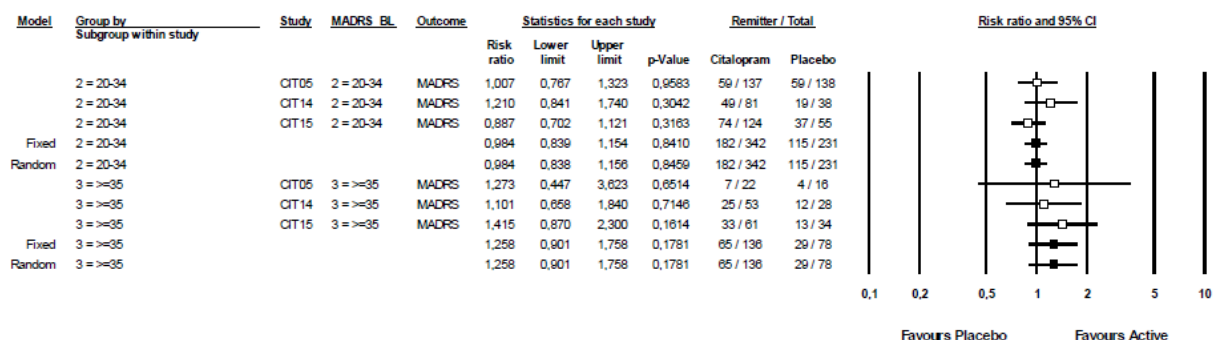


Abbildung 4-93: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=1,1\%$, $p = 0,3638$; schwere MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,7846$

[CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,984; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo ($p = 0,8459$) in dem Anteil der behandelten Patienten, die eine Remission der depressiven Symptomatik zeigen (Endpunkt Remissionsrate).

Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,258; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied von Citalopram gegenüber Placebo ($p = 0,1781$) in dem Endpunkt Remissionsrate.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Sensitivitätsanalysen meta-analytisch berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der Analyse des Relativen Risikos bewerten zu können.

Tabelle 4-182: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Remissionsrate; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo

Gesamteffekt-schätzer Teilpopulation	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio					
mittelgradige MDE	4,3 %	0,3519	1,004 \pm nz	[0,702; 1,435]	0,9832
schwere MDE	0,0 %	0,7605	1,510 \pm nz	[0,850; 2,685]	0,1600
Risikodifferenz					
mittelgradige MDE	6,0 %	0,3452	-0,001 \pm 0,044	[-0,088; 0,085]	0,9777
schwere MDE	0,0 %	0,7413	0,098 \pm 0,069	[-0,037; 0,233]	0,1533
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Teilpopulationen für den Endpunkt Remissionsrate zeigen die Gesamteffektschätzer Odds Ratio und Risikodifferenz (*Random Effect Model*) bei homogener Datenlage sowohl bei der mittelgradigen MDE (OR 1,004; RD - 0,001) als auch bei der schweren MDE (OR 1,510; RD 0,098) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Citalopram und Placebo (jeweils $p > 0,05$).

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigen die Sensitivitätsanalysen das Ergebnis der jeweiligen Hauptanalyse der Teilpopulation, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in dem Endpunkt Remissionsrate zeigt.

Ergebnis des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram

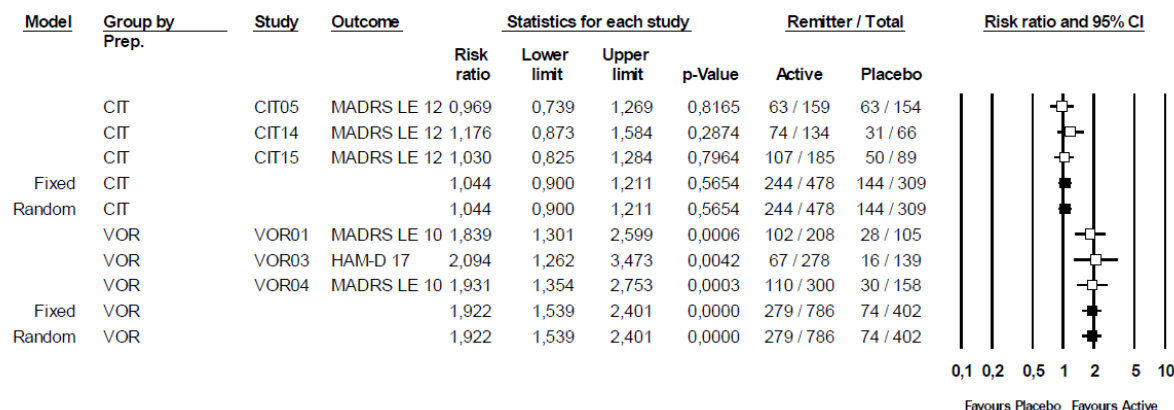


Abbildung 4-94: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Tabelle 4-183: Ergebnis für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich - Zielpopulation

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	1,922	p < 0,0001 [1,539; 2,401]	0,0 % p = 0,9170	1,840 [1,409; 2,405]	p < 0,0001
Citalopram vs Placebo	1,044	p = 0,5654 [0,900; 1,211]	0,0 % p = 0,6307		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer des Endpunktes Remissionsrate der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Vortioxetin (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,922 [1,539; 2,401]; p < 0,0001). Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,044 [0,900;

1,211]; $p = 0,5654$). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen sind jeweils homogen (Vortioxetin vs. Placebo $I^2=0,0\%$, $p = 0,9170$; Citalopram vs. Placebo $I^2=0,0\%$, $p = 0,6307$). Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,840 [1,409; 2,405]; $p < 0,0001$) für den Endpunkt Remissionsrate.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin ist der Anteil der Patienten, die eine Remission der depressiven Symptomatik unter der Behandlung aufweisen, statistisch signifikant größer als bei der Behandlung mit Citalopram (Endpunkt Remissionsrate).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Remissionsrate bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden zum einen das Odds Ratio und die Risikodifferenz der oben dargestellten Meta-Analyse ausgewertet.

Tabelle 4-184: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Remissionsrate; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer Meta-Analyse	Effektstärke		Hetero-genität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Effektgröße± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Effektgröße ± SE [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio					
Vortioxetin vs Placebo	2,520 ± nz	p < 0,0001 [1,874; 3,389]	0,0 % p = 0,9736	2,323 [1,531; 3,525]	p < 0,0001
Citalopram vs Placebo	1,085 ± nz	p = 0,5866 [0,809; 1,455]	0,0 % p = 0,5975		
Risikodifferenz					
Vortioxetin vs Placebo	0,165 ± 0,027	p < 0,0001 [0,112; 0,218]	13,1 % p = 0,3165	0,146 [0,057; 0,235]	p = 0,0013
Citalopram vs Placebo	0,019 ± 0,037	p = 0,5944 [-0,052; 0,091]	0,0 % p = 0,5915		
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei diesen durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Remissionsrate zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage im indirekten Vergleich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (OR 2,323, p < 0,0001; RD 0,146, p = 0,0013).

Zum anderen wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die auf einer Angleichung der Definition der MADRS-Remission zwischen den Vortioxetin- und Citalopram-Studien basierten. In allen verwendeten Vortioxetin-Studien war die MADRS-Remission definiert als MADRS Gesamtwert ≤ 10 zu Studienende. In allen im indirekten Vergleich herangezogenen Citalopram-Studien war die MADRS-Remission definiert als MADRS Gesamtwert ≤ 12 zu Studienende. Für diese Sensitivitätsanalysen (Remissionsrate MADRS≤12/HAMD₁₇) wurden für die Vortioxetin-Studien die Remissionsraten basierend auf der Definition MADRS Gesamtwert ≤ 12 zu Studienende nachträglich berechnet und dann meta-analytisch mit

Citalopram verglichen.

Tabelle 4-185: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Remissionsrate MADRS_{≤12}/HAMD₁₇; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer Meta-Analyse	Effektstärke		Hetero-genität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Effektgröße± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Effektgröße ± SE [95 % KI]	p-Wert
Relatives Risiko					
Vortioxetin vs Placebo	1,852 ± nz	p < 0,0001 [1,517; 2,260]	0,0 % p = 0,8557	1,773 [1,383; 2,273]	p < 0,0001
Citalopram vs Placebo	1,044 ± nz	p = 0,5654 [0,900; 1,211]	0,0 % p = 0,6307		
Odds Ratio					
Vortioxetin vs Placebo	2,566 ± nz	p < 0,0001 [1,932; 3,408]	0,0 % p = 0,9761	2,365 [1,572; 3,559]	p < 0,0001
Citalopram vs Placebo	1,085 ± nz	p = 0,5866 [0,809; 1,455]	0,0 % p = 0,5975		
Risikodifferenz					
Vortioxetin vs Placebo	0,181 ± 0,034	p < 0,0001 [0,114; 0,248]	41,4 % p = 0,1816	0,162 [0,064; 0,260]	p = 0,0012
Citalopram vs Placebo	0,019 ± 0,037	p = 0,5944 [-0,052; 0,091]	0,0 % p = 0,5915		
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Auch bei den Sensitivitätsanalysen für die Remissionsrate MADRS_{≤12}/HAMD₁₇ zeigen die Gesamteffektschätzer Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz bei homogener (OR, RR) bzw. bei einem Hinweis auf moderate Heterogenität (RD) der Datenlage im indirekten

Vergleich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (RR 1,773, $p < 0,0001$; OR 2,365, $p < 0,0001$; RD 0,162, $p = 0,0012$).

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen somit die statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram in dem Anteil der Patienten, die eine Remission der depressiven Symptomatik unter der Behandlung zeigen (Endpunkt Remissionsrate).

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Der indirekte Vergleich für den Endpunkt Remissionsrate wurde zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten. Für diese Analyse der Teilpopulationen wurden für die Vortioxetin-Studien die Remissionsraten basierend auf der Definition MADRS Gesamtwert ≤ 12 zu Studienende, wie sie in den relevanten Citalopram-Studien verwendet wurde, berechnet und dann meta-analytisch mit Citalopram verglichen (Remissionsrate $MADRS_{\leq 12}/HAMD_{17}$).

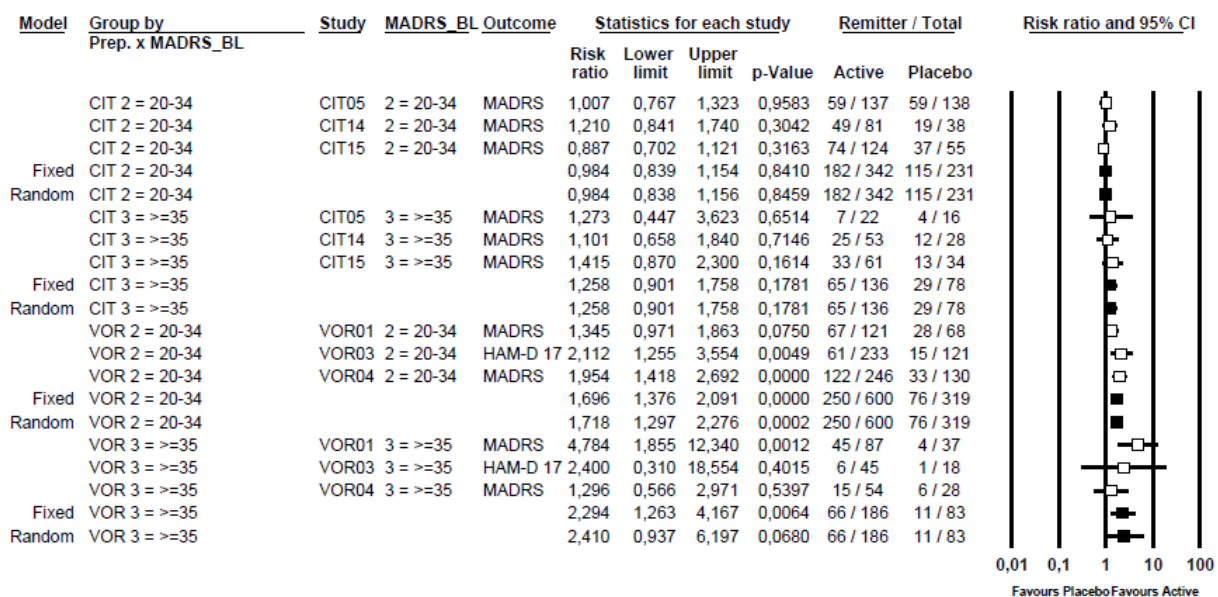


Abbildung 4-95: Indirekter Vergleich der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Remissionsrate $MADRS_{\leq 12}/HAMD_{17}$ (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – patientenindividuelle Daten [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Tabelle 4-186: Ergebnis der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Remissionsrate MADRS_{≤12}/HAMD₁₇ aus dem indirekten Vergleich

Teilpopulation	Meta-Analyse Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert		Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Vortioxetin vs Placebo	Citalopram vs Placebo	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Mittelgradige MDE	1,718 [1,297; 2,276] p = 0,0002	0,984 [0,838; 1,156] p = 0,8459	1,746 [1,263; 2,413]	p = 0,0007
Schwere MDE	2,410 [0,937; 6,197] p = 0,0680	1,258 [0,901; 1,758] p = 0,1781	1,915 [0,703; 5,216]	p = 0,2038

KI: Konfidenzintervall

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE ergibt der Gesamtschätzer Relatives Risiko (1,718; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Überlegenheit für Vortioxetin (p = 0,0002). Der Gesamtschätzer Relatives Risiko (0,984; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo bei der mittelgradigen MDE (p = 0,8459). Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,746; *Random Effect Model*) des indirekten Vergleiches Vortioxetin versus Citalopram zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (p = 0,0007) für den Endpunkt Remissionsrate in der Teilpopulation mittelgradige MDE.

Für die Teilpopulation schwere MDE ergibt der Gesamtschätzer Relatives Risiko (2,410; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo einen numerischen Vorteil für Vortioxetin (p = 0,0680). Der Gesamtschätzer Relatives Risiko (1,258; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo bei der Behandlung der schweren MDE (p = 0,1781). Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,915; *Random Effect Model*) des indirekten Vergleiches Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied von Vortioxetin gegenüber Citalopram (p = 0,2038) für den Endpunkt Remissionsrate in der Teilpopulation schwere MDE.

Vortioxetin zeigt bei Patienten mit mittelgradiger MDE eine statistisch signifikant größere Remissionsrate als Citalopram und bei Patienten mit schwerer MDE keinen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber Citalopram.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Sensitivitätsanalysen berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der indirekten Vergleichsanalyse des Relativen Risikos bewerten zu können.

Tabelle 4-187: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Remissionsrate MADRS_{≤12}/HAMD₁₇ aus dem indirekten Vergleich

Gesamteffekt-schätzer Teilpopulation	Meta-Analyse Effektgröße + SE [95 % KI] p-Wert		Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Vortioxetin vs Placebo	Citalopram vs Placebo	Effektgröße [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio				
Mittelgradige MDE	2,431 ± nz [1,772; 3,336] p < 0,0001	1,004 ± nz [0,702; 1,435] p = 0,9832	2,422 [1,503; 3,903]	p = 0,0003
Schwere MDE	3,288 ± nz [0,898; 12,042] p = 0,0723	1,510 ± nz [0,850; 2,685] p = 0,1600	2,177 [0,526; 9,005]	p = 0,2830
Risikodifferenz				
Mittelgradige MDE	0,176 ± 0,036 [0,105; 0,247] p < 0,0001	-0,001 ± 0,044 [-0,088; 0,085] p = 0,9777	0,177 [0,065; 0,289]	p = 0,0019
Schwere MDE	0,187 ± 0,118 [-0,044; 0,419] p = 0,1127	0,098 ± 0,069 [-0,037; 0,233] p = 0,1533	0,089 [-0,179; 0,357]	p = 0,5141
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall				

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu der Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio (2,422; *Random Effect Model*) als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz (0,177; *Random Effect Model*) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (OR p = 0,0003; RR

$p = 0,0019$) in dem Endpunkt Remissionsrate. Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Hauptanalyse in der Teilpopulation mittelgradige MDE.

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu der Teilpopulation schwere MDE zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio (2,177; *Random Effect Model*) als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz (0,089; *Random Effect Model*) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (OR $p = 0,2830$; RR $p = 0,5141$) in dem Endpunkt Remissionsrate. Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Hauptanalyse in der Teilpopulation schwere MDE.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse der Meta-Analysen und dieses indirekten Vergleich sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland. Ebenso entsprach die Behandlung in den Citalopram-Studien dem Zulassungsstatus von Citalopram in Deutschland.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

4.3.2.1.3.1.4 Veränderung des Allgemeinzustandes – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-188: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Vortioxetin	Placebo	Citalopram
Vortioxetin				
3	305	•	•	
	11492A	•	•	
	13267A	•	•	
Citalopram				
3	99008*			
	97205*			
	99003		•	•
	99007*			
	91206*			
	89303		•	•
	89306		•	•
*nur Darstellung der Einzelergebnisse, keine Verwendung im indirekten Vergleich, da keine europäische Studienpopulation				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

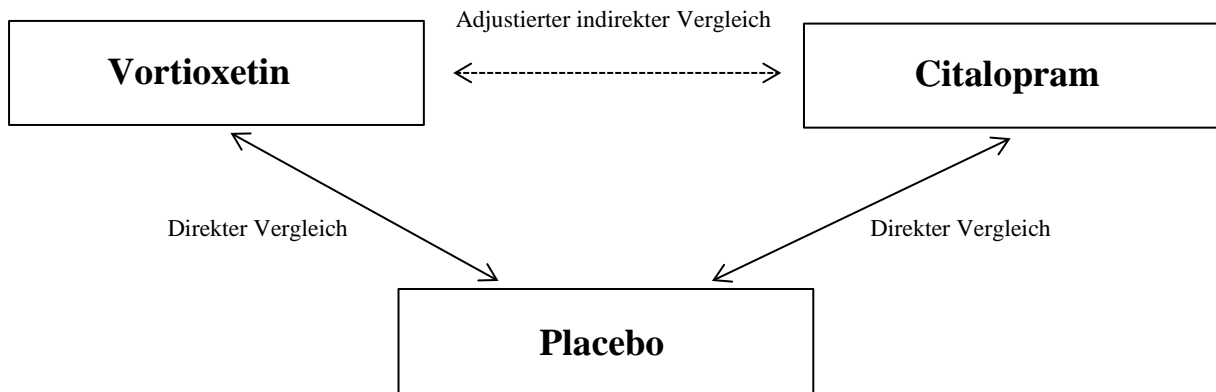


Abbildung 4-96: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram - Veränderung des Allgemeinzustandes

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-189: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes

Studie	Operationalisierung
Vortioxetin	
305	CGI-I ¹ Wert nach 8 Wochen Behandlung Der LS-Mittelwert des CGI-I Wertes in Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der CGI-S ¹ Baselinewert als Kovariate eingesetzt.
11492A	CGI-I ¹ Wert nach 6 Wochen Behandlung Der LS-Mittelwert des CGI-I Wertes in Woche 6 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der CGI-S ¹ Baselinewert als Kovariate eingesetzt.
13267A	CGI-I ¹ Wert nach 8 Wochen Behandlung Der LS-Mittelwert des CGI-I Wertes in Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der CGI-S ¹ Baselinewert als Kovariate eingesetzt.
Citalopram	
99008	CGI-I ¹ Wert nach 8 Wochen Behandlung Der LS-Mittelwert des CGI-I Wertes in Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung, Studienzentrum und Behandlung x Studienzentrum als feste Faktoren eingesetzt.
97205	CGI-I ¹ Wert nach 8 Wochen Behandlung Der LS-Mittelwert des CGI-I Wertes in Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Varianzanalyse (ANOVA) ausgewertet.
99003	CGI-I ¹ Wert nach 8 Wochen Behandlung Der LS-Mittelwert des CGI-I Wertes in Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der CGI-S ¹ Baselinewert als Kovariate eingesetzt.
99007	CGI-I ¹ Wert nach 8 Wochen Behandlung Der LS-Mittelwert des CGI-I Wertes in Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Varianzanalyse (ANOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung, Studienzentrum und Behandlung x Studienzentrum als feste Faktoren eingesetzt.
91206	CGI-I ¹ Wert nach 6 Wochen Behandlung Der Studienbericht listet auf Basis der LOCF-Daten die Anzahl der Patienten pro Kategorie der 7-stufigen CGI-I Skala nach 6 Wochen Behandlung. Der CGI-I Mittelwert nach 6 Wochen Behandlung ist im Studienbericht nicht angegeben.
89303	CGI-I ¹ Wert nach 6 Wochen Behandlung Der Studienbericht listet auf Basis der LOCF-Daten die Anzahl der Patienten pro Kategorie der 7-stufigen CGI-I Skala nach 6 Wochen Behandlung. Der CGI-I Mittelwert nach 6 Wochen Behandlung ist im Studienbericht nicht angegeben und wird für die Meta-Analyse aus den vorliegenden Daten berechnet.
89306	CGI-I ¹ Wert nach 6 Wochen Behandlung Der Studienbericht listet auf Basis der LOCF-Daten die Anzahl der Patienten pro Kategorie der 7-stufigen CGI-I Skala nach 6 Wochen Behandlung. Der CGI-I Mittelwert nach 6 Wochen Behandlung ist im Studienbericht nicht angegeben und wird für die Meta-Analyse aus den vorliegenden Daten berechnet.

¹ Die *Clinical Global Impressions* Skalen dienen der Bewertung des Erfolgs einer psychopharmakologischen Behandlung durch die Globalbeurteilung eines Arztes. Beurteilt werden unter anderem die Schwere der Erkrankung (CGI-S) und die Zustandsänderung (CGI-I). Die Zustandsänderung (CGI-I) wird im Vergleich zum Beginn der Behandlung beurteilt und auf einer 7-stufigen, bipolaren Skala kategorisiert von 1 (Zustand ist sehr viel besser) bis 7 (Zustand ist sehr viel schlechter). (CIPS 2005c).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-190: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Vortioxetin						
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11492A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
13267A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Citalopram						
99008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
97205	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
99003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
99007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
91206	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
89303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
89306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Vortioxetin

Studie 305

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des Allgemeinzustandes wird für Studie 305 als niedrig eingestuft.

Studie 11492A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des Allgemeinzustandes wird für Studie 11492A als niedrig eingestuft.

Studie 13267A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des Allgemeinzustandes wird für Studie 13267A als niedrig eingestuft.

Citalopram

Studie 99008

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des Allgemeinzustandes wird für Studie 99008 als niedrig eingestuft.

Studie 97205

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen Aspekte,

die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des Allgemeinzustandes wird für Studie 97205 als hoch eingestuft.

Studie 99003

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des Allgemeinzustandes wird für Studie 99003 als niedrig eingestuft.

Studie 99007

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des Allgemeinzustandes wird für Studie 99007 als niedrig eingestuft.

Studie 91206

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des Allgemeinzustandes wird für Studie 91206 als niedrig eingestuft.

Studie 89303

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des Allgemeinzustandes wird für Studie 89303 als niedrig eingestuft.

Studie 89306

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des Allgemeinzustandes wird für Studie 89306 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-191: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	Baseline n	Studienende n	Studienende Adjustierter CGI-I Wert LS-Mittelwert ± SE	Vortioxetin vs. Placebo LS-Mittelwert Differenz ± SE [95 % KI] p-Wert
Vortioxetin				
305				
Vortioxetin 5 mg	139	139	2,45 ± 0,096	-0,48 ± 0,130 [-0,74; -0,23] p < 0,001
Vortioxetin 10 mg	139	139	2,41 ± 0,095	-0,52 ± 0,131 [-0,78; -0,27] p < 0,001
Placebo	139	139	2,93 ± 0,096	
11492A				
Vortioxetin 5 mg	108	108	2,05 ± 0,12	-0,58 ± 0,16 [-0,90; -0,27] p = 0,0003
Vortioxetin 10 mg	100	100	2,04 ± 0,12	-0,60 ± 0,16 [-0,92; -0,27] p = 0,0003
Placebo	105	105	2,64 ± 0,12	
13267A				
Vortioxetin 15 mg	149	149	2,42 ± 0,10	-0,53 ± 0,13 [-0,78; -0,28] p < 0,0001
Vortioxetin 20 mg	151	151	2,17 ± 0,10	-0,78 ± 0,13 [-1,03; -0,53] p < 0,0001
Placebo	158	158	2,95 ± 0,09	
Citalopram				

Studie Behandlungsarm	Baseline n	Studienende n	Studienende Adjustierter CGI-I Wert LS-Mittelwert ± SE	Vortioxetin vs. Placebo LS-Mittelwert Differenz ± SE [95 % KI] p-Wert
99008				
<i>Mittelwert ± SE</i>				
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	119 (ITT)	119	2,3 ± 0,11	-0,4 ± na [-0,6; -0,1] p = 0,016
Placebo	125 (ITT)	125	2,6 ± 0,11	
97205				
<i>Mittelwert ± SE</i>				
Citalopram flexibel (10 - 40 mg)	84 (ITT)	84	2,9 ± 0,2	0,2 ± na na na
Placebo	90 (ITT)	90	2,8 ± 0,1	
99003				
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	159	159	2,20 ± 0,09	-0,31 ± 0,12 [-0,55; -0,06] p = 0,014
Placebo	154	154	2,51 ± 0,09	
99007				
<i>Mittelwert ± SE</i>				
Citalopram 40 mg	125 (ITT)	125	2,6 ± 0,11	-0,4 ± na [-0,7; -0,1] p = 0,0140
Placebo	119 (ITT)	119	3,0 ± 0,11	
91206				
Citalopram 10 mg	131 (ITT)	123	na*	na*
Citalopram 20 mg	129 (ITT)	128	na*	na*
Citalopram 40 mg	131 (ITT)	120	na*	na*
Placebo	129 (ITT)	124	na*	
89303				
Citalopram 20 mg	70 (ITT)	70	na*	na*
Citalopram 40 mg	64 (ITT)	64	na*	na*
Placebo	66 (ITT)	66	na*	

Studie Behandlungsarm	Baseline n	Studienende n	Studienende Adjustierter CGI-I Wert LS-Mittelwert ± SE	Vortioxetin vs. Placebo LS-Mittelwert Differenz ± SE [95 % KI] p-Wert
89306				
Citalopram 20 mg	88 (ITT)	88	na*	na*
Citalopram 40 mg	97 (ITT)	97	na*	na*
Placebo	89 (ITT)	89	na*	
<p>Daten basieren auf FAS, wenn nicht anders angegeben</p> <p>* CGI-I Mittelwerte an Studienende sind in der Quelle nicht angegeben und werden für die Meta-Analyse aus den vorliegenden, in Tabelle 4-188 dargestellten Daten berechnet</p> <p>SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten</p> <p>CGI-I: <i>Clinical Global Impression – Improvement</i>, FAS: <i>Full Analysis Set</i>,</p> <p>Quellen: Takeda 2010b, Lundbeck 2008, Lundbeck 2012, Forest 2000, Forest 2005a, Lundbeck 2001, Forest 2001, Lundbeck 1993a, Lundbeck 1993b</p>				

Tabelle 4-192: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT für indirekte Vergleiche – ergänzende Daten für die Citalopram Studien 91206, 89303 und 89306

Studie Behandlungsarm	Baseline n	Studienende n gesamt	Studienende – CGI-I Kategorie*						
			0 n	1 n	2 n	3 n	4 n	5 n	6 n
91206									
Citalopram 10 mg	131	123	36	31	23	28	2	1	1
Citalopram 20 mg	129	128	39	30	30	24	4	1	0
Citalopram 40 mg	131	120	47	33	21	16	3	0	0
Placebo	129	124	26	32	33	27	5	1	0
89303									
Citalopram 20 mg	70	70	12	17	14	13	7	6	1
Citalopram 40 mg	64	64	22	12	15	5	4	6	0
Placebo	66	66	9	17	15	15	5	5	0
89306									
Citalopram 20 mg	88	88	22	30	19	6	5	6	0
Citalopram 40 mg	97	97	16	40	16	12	7	5	1
Placebo	89	89	17	29	17	17	1	6	2
Daten basieren auf ITT									
*Beschreibung der CGI-I Kategorien: 0 – sehr viel besser, 1 – viel besser, 2 – nur wenig besser, 3 – unverändert, 4 – etwas schlechter, 5 – viel schlechter, 6 – sehr viel schlechter									
n: Anzahl der Patienten									
CGI-I: <i>Clinical Global Impression – Improvement</i> , ITT: <i>Intention to treat</i> ,									
Quellen: Lundbeck 1993a, Lundbeck 1993b									

Für die Auswertung des Endpunktes Veränderung des Allgemeinzustandes wurde der Parameter Zustandsänderung des Erhebungsinstrumentes CGI (CGI-I) verwendet.

Der CGI-I wurde in den 3 für den indirekten Vergleich relevanten Vortioxetin-Studien erhoben. In den Studien flossen je Behandlungsarm zwischen 100 und 158 Patienten in die Auswertung ein. In allen Behandlungsarmen der 3 Studien lag nach 6 Wochen bzw. 8 Wochen Behandlung die Einschätzung der allgemeinen Zustandsänderung zwischen den Werten 2 und 3, d.h. zwischen der „Zustand ist viel besser“ und der „Zustand ist nur wenig

besser“. In allen Studien wurde der Allgemeinzustand nach der Behandlung mit Vortioxetin statisch signifikant besser eingeschätzt als nach der Behandlung mit Placebo.

Der CGI-I wurde in 7 Citalopram-Studien erhoben. In den Studien flossen je Behandlungsarm zwischen 64 und 159 Patienten in die Auswertung ein. In den Studien 91206, 89303 und 89306 wurde in den jeweiligen Quellen nicht der Mittelwert des CGI-I zu Studienende ausgewiesen sondern die Patientenverteilungen in der jeweiligen CGI-I Kategorie. Für die Mehrheit der Patienten wird in diesen 3 Studien bei der Bewertung des Allgemeinzustandes bei Studienende eine Verbesserung gesehen (Kategorie „sehr viel besser“, „viel besser“ oder „nur wenig besser“). In den anderen 4 Citalopram-Studien wurde ebenso wie bei den Vortioxetin-Studien der CGI-I Mittelwert bei Studienende ausgewiesen. In allen 4 Studien lag nach 6 Wochen bzw. 8 Wochen Behandlung die Einschätzung der allgemeinen Zustandsänderung zwischen den CGI-I Werten 2 und 3, d.h. zwischen der „Zustand ist viel besser“ und der „Zustand ist nur wenig besser“. In den Studien 99008, 99003 und 99007 wurde der Allgemeinzustand nach der Behandlung mit Citalopram statisch signifikant besser eingeschätzt als nach der Behandlung mit Placebo.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analyse Vortioxetin versus Placebo

Die europäischen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($I^2=0,0\%$, $p=0,7507$). Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

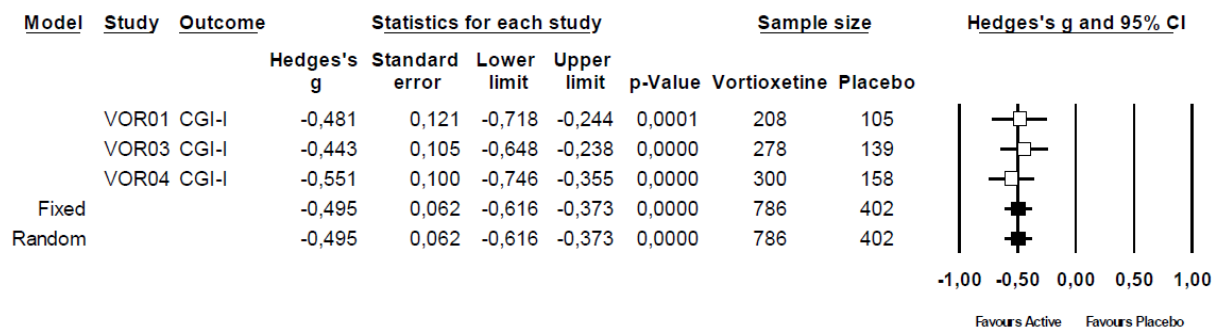


Abbildung 4-97: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,7507$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,495; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p < 0,0001$) in der Verbesserung des Allgemeinzustandes (Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes bewerten zu können, wurde eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der MMRM/OC-Studienergebnisse durchgeführt. Die Studienergebnisse zeigen einen Hinweis auf eine moderate Heterogenität ($I^2=45,1\%$, $p = 0,1620$). Die Studienergebnisse sind gemäß GB-A Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

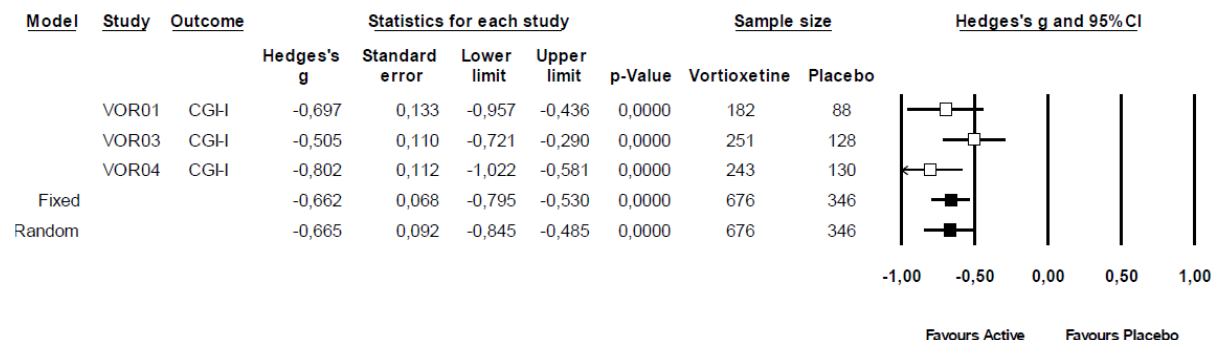


Abbildung 4-98: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=45,1\%$, $p = 0,1620$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Bei der durchgeführten Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,665; *Random Effect Model*) bei einem Hinweis auf moderate Heterogenität der Datenlage eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung des Allgemeinzustandes unter Vortioxetin im Vergleich zu Placebo ($p < 0,0001$). Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die

Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

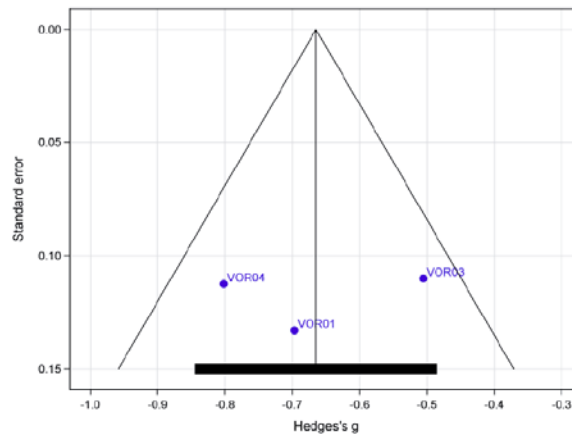


Abbildung 4-99: Funnel-Plot der Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation Heterogenität: $I^2=45,1\%$, $p = 0,1620$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt somit das Ergebnis der Primäranalyse, die eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo in der Verbesserung des Allgemeinzustandes zeigt (Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes).

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

Model	Group by Subgroup within study	Study	MADR5 BL	Outcome	Statistics for each study					Sample size		Hedges's g and 95% CI
					Hedges's g	Standard error	Lower limit	Upper limit	p-Value	Vortioxetine	Placebo	
Fixed	2 = 20-34	VOR01	2 = 20-34	CGI-I	-0,310	0,152	-0,608	-0,013	0,0409	121	68	
	2 = 20-34	VOR03	2 = 20-34	CGI-I	-0,447	0,113	-0,669	-0,226	0,0001	233	121	
	2 = 20-34	VOR04	2 = 20-34	CGI-I	-0,550	0,110	-0,766	-0,334	0,0000	246	130	
	2 = 20-34				-0,460	0,070	-0,567	-0,323	0,0000	600	319	
Random	2 = 20-34				-0,460	0,070	-0,567	-0,323	0,0000	600	319	
	3 >=35	VOR01	3 >=35	CGI-I	-0,735	0,201	-1,128	-0,341	0,0002	87	37	
	3 >=35	VOR03	3 >=35	CGI-I	-0,472	0,279	-1,018	0,074	0,0900	45	18	
	3 >=35	VOR04	3 >=35	CGI-I	-0,285	0,232	-0,739	0,169	0,2190	54	28	
Fixed	3 >=35				-0,526	0,133	-0,787	-0,265	0,0001	186	83	
	3 >=35				-0,523	0,140	-0,798	-0,248	0,0002	186	83	

Abbildung 4-100: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,4374$; schwere MDE - $I^2=9,1\%$, $p = 0,3328$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,460; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p < 0,0001$) in der Verbesserung des Allgemeinzustandes (Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes).

Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,523; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p = 0,0002$) in der Verbesserung des Allgemeinzustandes (Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes).

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden Sensitivitätsanalysen auf Basis der MMRM/OC-Daten berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der ANCOVA/LOCF-Analysen bewerten zu können.

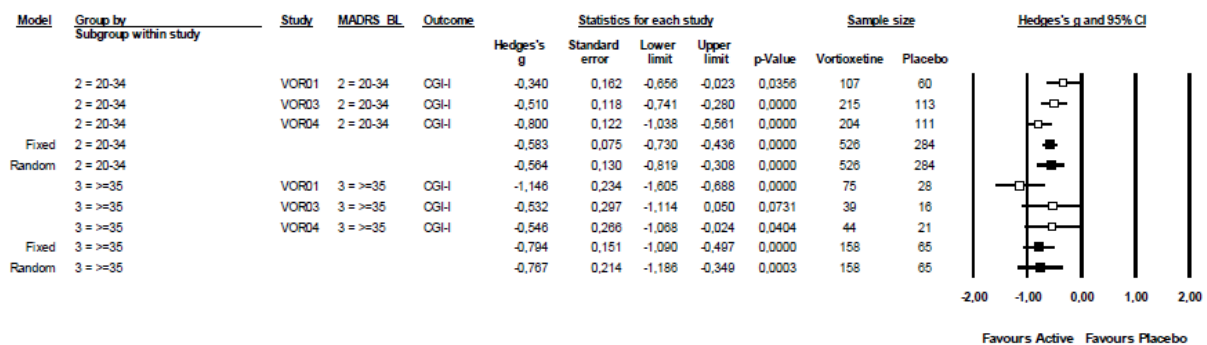


Abbildung 4-101: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=65,5\%$, $p = 0,0549$; schwere MDE - $I^2=48,9\%$, $p = 0,1414$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Teilpopulationen für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (*Random Effect Model*) sowohl bei der mittelgradigen MDE (-0,564) als auch bei der schweren MDE (-0,767) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,0003$). Die Datenlage zeigt dabei für die Teilpopulation mittelgradige MDE einen Hinweis auf substanzielle Heterogenität und für die Teilpopulation schwere MDE einen Hinweis auf moderate Heterogenität.

Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

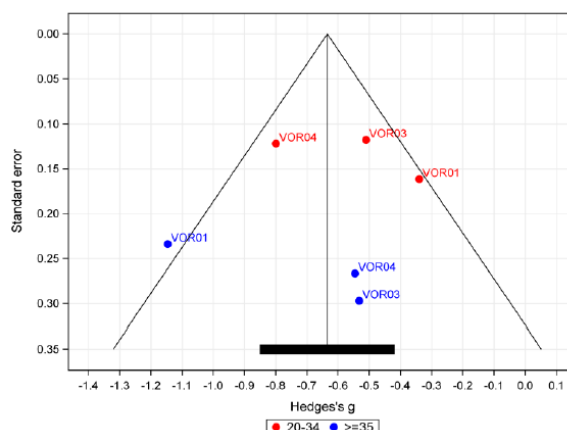


Abbildung 4-102: Funnel-Plot der Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE (rot) - $I^2=65,5\%$, $p = 0,0549$; schwere MDE (blau) - $I^2=48,9\%$, $p = 0,1414$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigt die Sensitivitätsanalyse das Ergebnis der jeweiligen Hauptanalyse der Teilpopulation, die eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo in der Verbesserung des Allgemeinzustandes zeigt (Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes).

Ergebnisse der Meta-Analyse Citalopram versus Placebo

Die europäischen Citalopram-Studien 99003, 89303 und 89306 sind aufgrund des Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($I^2=0,0\%$, $p = 0,5806$). Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

Model	Study	Outcome	Statistics for each study				p-Value	Sample size		Hedges's g and 95%CI
			Hedges's g	Standard error	Lower limit	Upper limit		Citalopram	Placebo	
	CIT05	CGH	-0,275	0,113	-0,497	-0,053	0,0153	159	154	
	CIT14	CGH	-0,134	0,150	-0,428	0,160	0,3712	134	66	
	CIT15	CGH	-0,110	0,129	-0,362	0,143	0,3947	185	89	
Fixed			-0,186	0,074	-0,331	-0,041	0,0119	478	309	
Random			-0,186	0,074	-0,331	-0,041	0,0119	478	309	

Abbildung 4-103: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0$ %, $p = 0,5806$; [CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,186; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Citalopram gegenüber Placebo ($p = 0,0119$) in der Verbesserung des Allgemeinzustandes (Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes bewerten zu können, wurde eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der MMRM/OC-Studienergebnisse durchgeführt. Die Studienergebnisse zeigen keine Heterogenität ($I^2=0,0$ %, $p = 0,8526$).

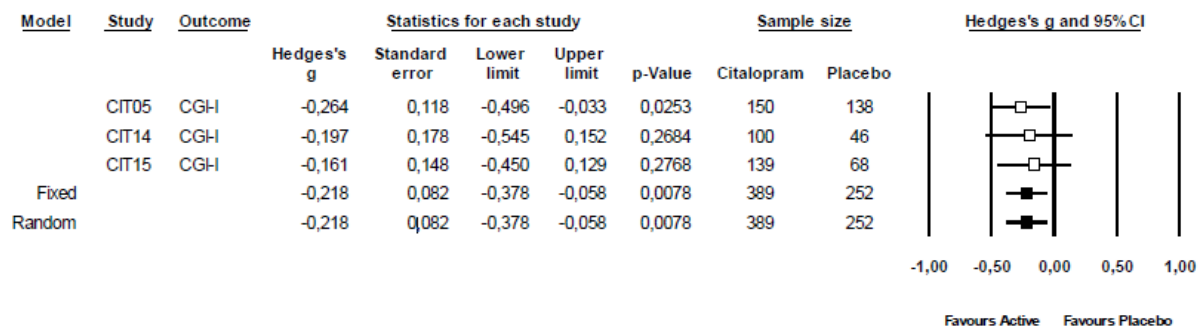


Abbildung 4-104: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0$ %, $p = 0,8526$; [CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Bei der durchgeführten Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,218; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Citalopram gegenüber Placebo ($p = 0,0078$).

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt somit das Ergebnis der Primäranalyse, die eine statistisch signifikante Überlegenheit von Citalopram im Vergleich zu Placebo in der Veränderung des Allgemeinzustandes zeigt.

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von

patientenindividuellen Daten. Da für die Studien 89303 und 89306 keine patientenindividuellen Daten für diesen Endpunkt zur Verfügung standen, konnten diese Studien nicht in die Auswertung der Teilpopulationen einbezogen werden.

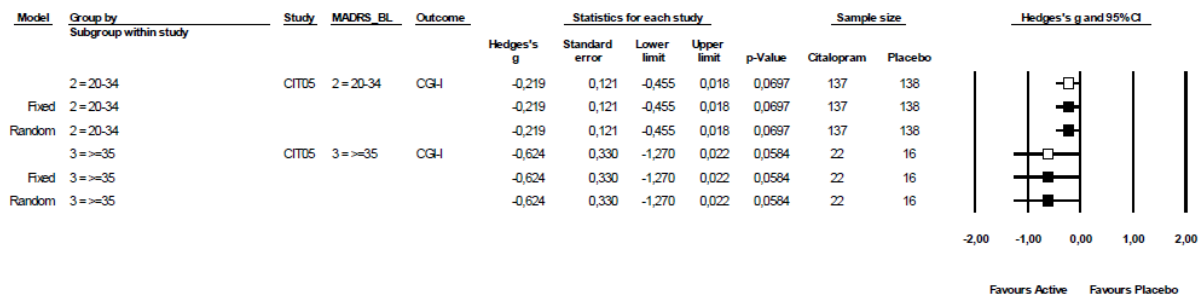


Abbildung 4-105: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Citalopram versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=0,0\%$, $p=1,000$; schwere MDE - $I^2=0,0\%$, $p=1,000$
 [CIT05 = 99003; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,219; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage einen numerischen Vorteil von Citalopram gegenüber Placebo ($p = 0,0697$) in der Veränderung des Allgemeinzustandes.

Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,624; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage ebenfalls einen numerischen Vorteil von Citalopram gegenüber Placebo ($p = 0,0584$) in der Veränderung des Allgemeinzustandes.

Für die beiden Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurde jeweils eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der MMRM/OC-Auswertung berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der ANCOVA/LOCF-Analysen bewerten zu können.

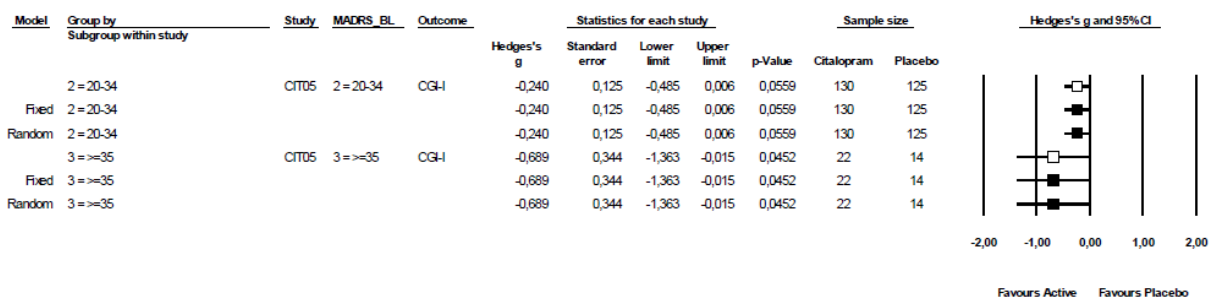


Abbildung 4-106: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus RCT; Citalopram versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=0,0\%$, $p=1,000$; schwere MDE - $I^2=0,0\%$, $p=1,000$
 [CIT05 = 99003; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (*Random Effect Model*) bei der mittelgradigen MDE (-0,240) einen numerischen Vorteil von Citalopram gegenüber Placebo ($p = 0,0559$). Bei der schweren MDE (Hedges' g -0,689; *Random effect Model*) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Citalopram und Placebo ($p = 0,0452$) in diesem Endpunkt.

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE bestätigt die Sensitivitätsanalyse das Ergebnis der Hauptanalyse, die einen numerischen Vorteil für Citalopram gegenüber Placebo im Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aufweist. Für die Teilpopulation schwere MDE weisen die Ergebnisse der Haupt- und der Sensitivitätsanalyse in die gleiche Richtung zum Vorteil für Citalopram, wobei nur die Sensitivitätsanalyse eine statistische Signifikanz erreicht.

Ergebnis des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram

Model	Group by Prep.	Study	Outcome	Statistics for each study				p-Value	Sample size		Hedges' g and 95% CI
				Hedges's g	Standard error	Lower limit	Upper limit		Active	Placebo	
	CIT	CIT05	CGI-I	-0,275	0,113	-0,497	-0,053	0,0153	159	154	
	CIT	CIT14	CGI-I	-0,134	0,150	-0,428	0,160	0,3712	134	66	
	CIT	CIT15	CGI-I	-0,110	0,129	-0,362	0,143	0,3947	185	89	
Fixed	CIT			-0,186	0,074	-0,331	-0,041	0,0119	478	309	
Random	CIT			-0,186	0,074	-0,331	-0,041	0,0119	478	309	
	VOR	VOR01	CGI-I	-0,481	0,121	-0,718	-0,244	0,0001	208	105	
	VOR	VOR03	CGI-I	-0,443	0,105	-0,648	-0,238	0,0000	278	139	
	VOR	VOR04	CGI-I	-0,551	0,100	-0,746	-0,355	0,0000	300	158	
Fixed	VOR			-0,495	0,062	-0,616	-0,373	0,0000	786	402	
Random	VOR			-0,495	0,062	-0,616	-0,373	0,0000	786	402	

Abbildung 4-107: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Tabelle 4-193: Ergebnis für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation

Meta-Analyse	Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Hedges' g ± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Δ Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	-0,495 ± 0,062	p < 0,0001 [-0,616; -0,373]	0,0 % p = 0,7507	-0,309 [-0,498; -0,119]	p = 0,0014
Citalopram vs Placebo	-0,186 ± 0,074	p = 0,0119 [-0,331; -0,041]	0,0 % p = 0,5806		

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer Hedges' g (*Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Vortioxetin (Hedges' g [95 %-KI]: -0,495 [-0,616; -0,373]; p < 0,0001). Auch der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Citalopram (Hedges' g [95 %-KI]: -0,186 [-0,331; -0,041]; p = 0,0119). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen sind jeweils homogen (Vortioxetin vs. Placebo I²=0,0 %, p = 0,7507; Citalopram vs. Placebo I²=0,0 %, p = 0,5806). Der Gesamteffektschätzer (*Random Effect Model*) des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Hedges' g [95 %-KI]: -0,309 [-0,498; -0,119]; p = 0,0014) für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes.

Vortioxetin zeigt eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung des Allgemeinzustandes als Citalopram (Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes bewerten zu können, wurde eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der MMRM/OC-Studienergebnisse durchgeführt.

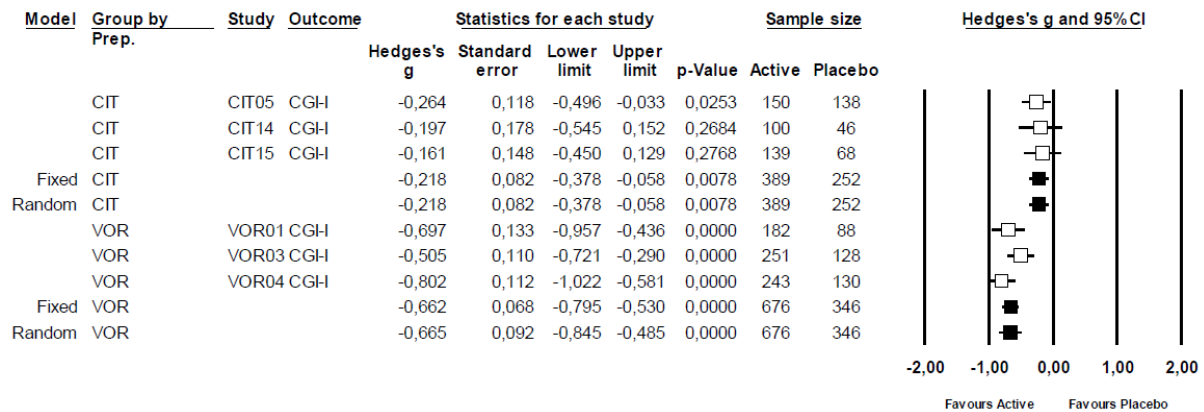


Abbildung 4-108: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Tabelle 4-194: Ergebnis der Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation

Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Hedges' g ± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Δ Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	-0,665 ± 0,092	p<0,0001 [-0,845; -0,485]	45,1% p = 0,1620	-0,447 [-0,688; -0,206]	p = 0,0003
Citalopram vs Placebo	-0,218 ± 0,082	p = 0,0078 [-0,378; -0,058]	0,0% p = 0,8526		

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Bei der durchgeführten Sensitivitätsanalyse zum indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,447; *Random Effect Model*) bei einem Hinweis auf moderate Heterogenität der Datenlage eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung des Allgemeinzustandes unter Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram (p = 0,0003).

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt somit das Ergebnis der Primäranalyse, die eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram in der Verbesserung des Allgemeinzustandes zeigt (Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes).

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Der indirekte Vergleich für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes wurde zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten. Da für die Studien 89303 und 89306 keine patientenindividuellen Daten für diesen Endpunkt zur Verfügung standen, konnten diese Studien nicht in die Auswertung der Teilpopulationen einbezogen werden.

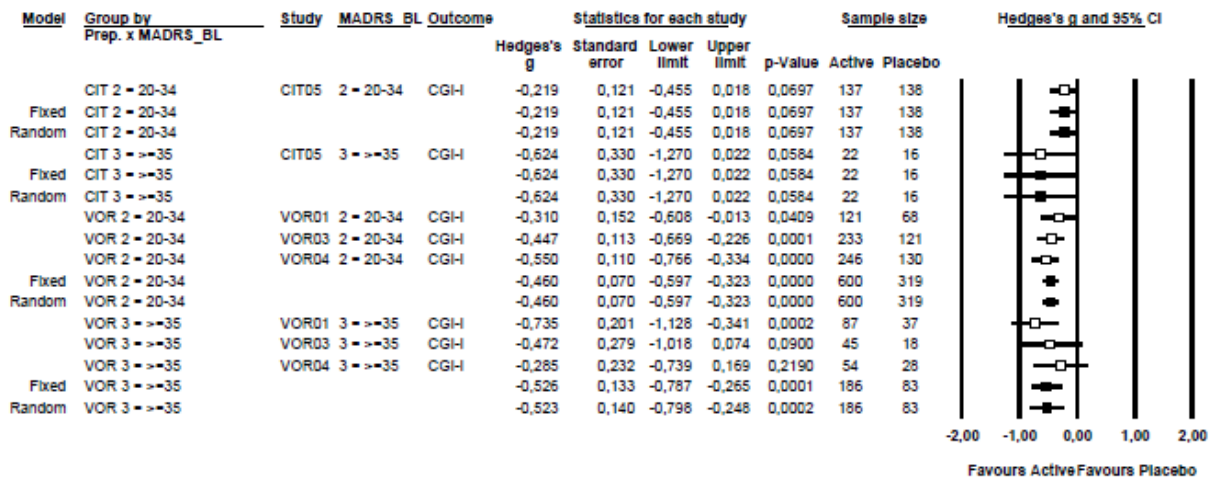


Abbildung 4-109: Indirekter Vergleich der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – patientenindividuelle Daten
 [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Tabelle 4-195: Ergebnis der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus dem indirekten Vergleich

Teilpopulation	Meta-Analyse Hedges' g [95 % KI] p-Wert		Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Vortioxetin vs Placebo	Citalopram vs Placebo	Δ Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
Mittelgradige MDE	-0,460 [-0,597; -0,323] p < 0,0001	-0,219 [-0,455; 0,018] p = 0,0697	-0,241 [-0,514; 0,032]	p = 0,0840
Schwere MDE	-0,523 [-0,798; -0,248] p = 0,0002	-0,624 [-1,270; 0,022] p = 0,0584	0,101 [-0,601; 0,803]	p = 0,7785

KI: Konfidenzintervall

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE ergibt der Gesamtschätzer Hedges' g (-0,460; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Überlegenheit für Vortioxetin ($p < 0,0001$). Der Gesamtschätzer Hedges' g (-0,219; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo bei der mittelgradigen MDE ($p = 0,0697$). Der Gesamteffektschätzer (-0,241; *Random Effect Model*) des indirekten Vergleiches Vortioxetin versus Citalopram zeigt einen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram ($p = 0,0840$) für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes in der Teilpopulation mittelgradige MDE.

Für die Teilpopulation schwere MDE ergibt der Gesamtschätzer Hedges' g (-0,523; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Überlegenheit für Vortioxetin ($p = 0,0002$). Der Gesamtschätzer Hedges' g (-0,624; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt einen numerischen Vorteil von Citalopram gegenüber Placebo bei der Behandlung der schweren MDE ($p = 0,0584$). Der Gesamteffektschätzer (0,101; *Random Effect Model*) des indirekten Vergleiches Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram ($p = 0,7785$) für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes in der Teilpopulation schwere MDE.

Vortioxetin zeigt bei Patienten mit mittelgradiger MDE einen numerischen Vorteil in der Verbesserung des Allgemeinzustandes gegenüber Citalopram und bei Patienten mit schwerer MDE keinen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber Citalopram (Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes).

Für die beiden Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurde jeweils eine Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs auf Basis der MMRM/OC-Auswertung berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der ANCOVA/LOCF-Analysen bewerten zu können.

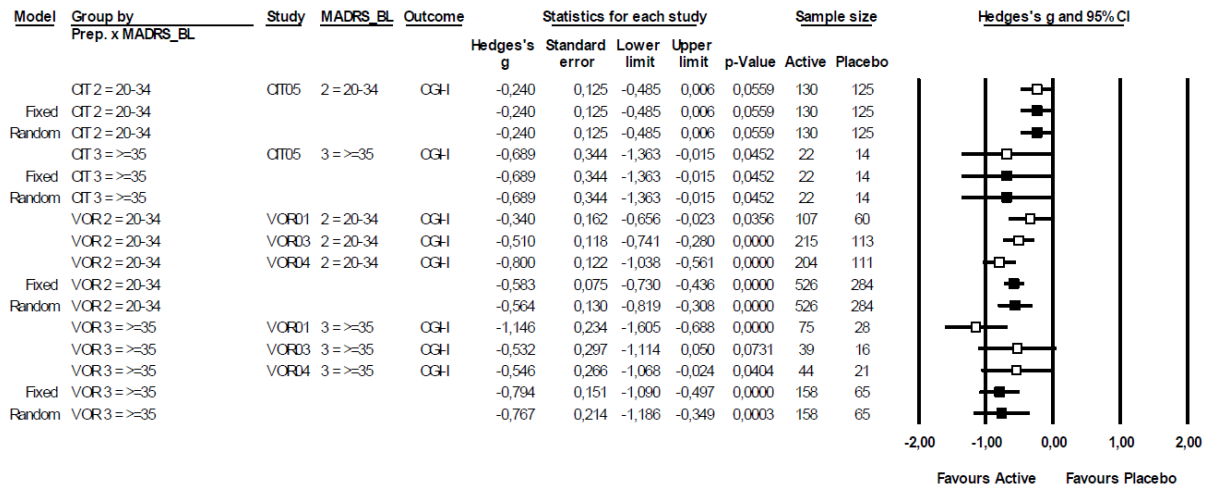


Abbildung 4-110: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) des indirekten Vergleichs der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – patientenindividuelle Daten

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (*Random Effect Model*) bei der mittelgradigen MDE einen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Hedges' g [95 %]: -0,324 [-0,678; 0,030]; p = 0,0730). Die Sensitivitätsanalyse bestätigt somit das Ergebnis der Hauptanalyse in der Teilpopulation mittelgradige MDE. Der Gesamteffektschätzer Hedges' g (*Random Effect Model*) zeigt bei der schweren MDE (Hedges' g [95 %]: -0,078 [-0,872; 0,715]; p = 0,8467) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram in diesem Endpunkt. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt somit auch in der Teilpopulation schwere MDE das Ergebnis der Hauptanalyse.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse der Meta-Analysen und dieses indirekten Vergleich sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland. Ebenso entsprach die Behandlung in den Citalopram-Studien dem Zulassungsstatus von Citalopram in Deutschland.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.1.5 Veränderung der kognitiven Fähigkeiten – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-196: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Vortioxetin	Placebo	Citalopram
Vortioxetin				
3	305	•	•	
	11492A	•	•	
	13267A	•	•	
Citalopram				
3	99003		•	•
	89303		•	•
	89306		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

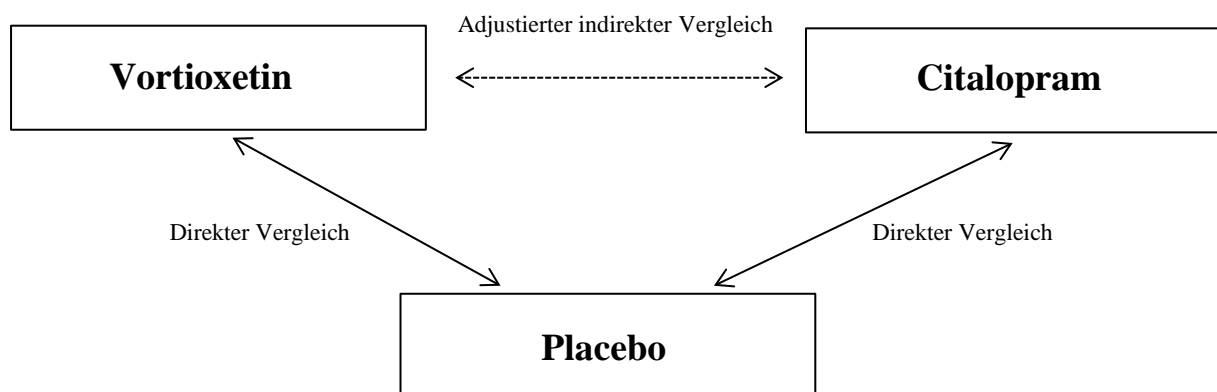


Abbildung 4-111: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram - Veränderung der kognitiven Fähigkeiten

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-197: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten

Studie	Operationalisierung
Vortioxetin	
305	1. Veränderung des HAMD ^{1#} Einzelsymptoms 8 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung, 2. Veränderung des MADRS ² Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung Die jeweilige Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes als Kovariate eingesetzt.
11492A	1. Veränderung des HAMD ¹ Einzelsymptoms 8 von Baseline nach 6 Wochen Behandlung, 2. Veränderung des MADRS ^{2#} Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 6 Wochen Behandlung Die jeweilige Veränderung des LS-Mittelwertes von Baseline zu Woche 6 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der Baselinewert des jeweiligen Erhebungsinstrumentes als Kovariate eingesetzt.
13267A	Veränderung des MADRS ² Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung Die Veränderung des Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der MADRS-Baselinewert als Kovariate eingesetzt.
Citalopram	
99003	Veränderung des MADRS ² Einzelsymptom 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung Die Veränderung des Mittelwertes von Baseline zu Woche 8 wurde auf Basis der LOCF-Daten mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und der Baselinewert als Kovariate eingesetzt.
89303	1. Veränderung des HAMD ¹ Einzelsymptoms 8 von Baseline nach 6 Wochen Behandlung, 2. Veränderung des MADRS ^{2#} Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 6 Wochen Behandlung Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
89306	Veränderung des MADRS ² Einzelsymptom 6 von Baseline nach 6 Wochen Behandlung Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
¹ HAMD – ist eine Fremdbeurteilungsskala mit 17, 21 oder 24 Einzelsymptomen zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression. Das Einzelsymptom 8 „Depressive Hemmung“ wird mit Verlangsamung von Denken und Sprache, Konzentrationsschwäche und reduzierte Motorik detaillierter beschrieben und wird auf einer 5-stufigen Skala von 0 (Sprache und Denken normal) bis 4 (Ausgeprägter Stupor) beurteilt (CIPS 2005a). ² MADRS – ist eine Fremdbeurteilungsskala mit zehn Einzelsymptomen zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression. Die Einzelsymptome werden auf einer 7-stufigen Skala von 0 (keine Symptome) bis 6 (schwerwiegende Symptome) beurteilt. Das Einzelsymptom „Konzentrationschwierigkeiten“ wird mit „beinhaltet Schwierigkeiten der Konzentration, angefangen vom einfachen Sammeln der eigenen Gedanken bis zum völligen Verlust der Konzentrationsfähigkeit“ detaillierter beschrieben. Auf der 7-stufigen Skala werden für die Beurteilung von 0 (Keine Konzentrationsschwierigkeiten) bis 6 (Nicht in der Lage ohne Schwierigkeiten zu lesen oder ein Gespräch zu führen) sowohl Stärke und Häufigkeit als auch Ausmaß der Unfähigkeit zur Konzentration berücksichtigt (CIPS 2005b). # primäre Endpunktskala	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-198: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Vortioxetin						
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11492A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
13267A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Citalopram						
99003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
89303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
89306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Vortioxetin

Studie 305

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wird für Studie 305 als niedrig eingestuft.

Studie 11492A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des

Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wird für Studie 11492A als niedrig eingestuft.

Studie 13267A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wird für Studie 13267A als niedrig eingestuft.

Citalopram

Studie 99003

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wird für Studie 99003 als niedrig eingestuft.

Studie 89303

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wird für Studie 89303 als niedrig eingestuft.

Studie 89306

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wird für Studie 89306 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-199: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Erhebungs- instrument Behandlungsarm	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studien- ende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert
Vortioxetin						
305						
<i>HAMD</i> [#] Einzelsymptom 8						
Vortioxetin 5 mg	139	1,6 ± 0,79	139	0,8 ± 0,77	-0,78 ± 0,057	-0,24 ± 0,079 [-0,40; -0,09] p = 0,002
Vortioxetin 10 mg	139	1,6 ± 0,74	139	0,7 ± 0,79	-0,89 ± 0,057	-0,36 ± 0,078 [-0,51; -0,20] p < 0,001
Placebo	139	1,4 ± 0,77	139	1,0 ± 0,81	-0,53 ± 0,057	
<i>MADRS</i> Einzelsymptom 6						
Vortioxetin 5 mg	139	3,7 ± 0,88	139	2,2 ± 1,17	-1,47 ± 0,097	-0,42 ± 0,133 [-0,68; -0,15] p = 0,002
Vortioxetin 10 mg	139	3,7 ± 0,79	139	2,2 ± 1,24	-1,53 ± 0,097	-0,47 ± 0,133 [-0,74; -0,21] p < 0,001
Placebo	139	3,6 ± 0,78	139	2,6 ± 1,24	-1,05 ± 0,097	
11492A						
<i>HAMD</i> Einzelsymptom 8						
Vortioxetin 5 mg	108	na	108	na	-0,99 ± 0,06	-0,33 ± 0,08 [-0,48; -0,17] p < 0,0001
Vortioxetin 10 mg	100	na	100	na	-0,98 ± 0,06	-0,32 ± 0,08 [-0,48; -0,15] p = 0,0001
Placebo	105	na	105	na	-0,67 ± 0,06	
<i>MADRS</i> [#] Einzelsymptom 6						
Vortioxetin 5	108	na	108	na	-2,00 ± 0,13	-0,43 ± 0,17

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlungsarm	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studien- ende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert
mg						[-0,77; -0,10] p = 0,0121
Vortioxetin 10 mg	100	na	100	na	-1,78 ± 0,13	-0,21 ± 0,18 [-0,56; 0,13] p = 0,2230
Placebo	105	na	105	na	-1,57 ± 0,13	
13267A						
<i>MADRS Einzelsymptom 6</i>						
Vortioxetin 15 mg	149	3,58 ± na	149	na	-1,45 ± 0,11	-0,36 ± 0,14 [-0,64; -0,08] p = 0,0107
Vortioxetin 20 mg	151	3,56 ± na	151	na	-1,53 ± 0,11	-0,44 ± 0,14 [-0,72; -0,16] p = 0,0020
Placebo	158	3,64 ± na	158	na	-1,09 ± 0,10	
Citalopram						
99003						
<i>MADRS Einzelsymptom 6</i>						
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	159	na	159	na	-1,39 ± na	-0,12 ± 0,13 [na] p = 0,345
Placebo	154	na	154	na	-1,27 ± na	
89303						
<i>HAMD Einzelsymptom 8</i>						
Citalopram 20 mg	70 (ITT)	1,9 ± 1,0	70	1,0 ± 0,9	na	na [na] na
Citalopram 40 mg	64 (ITT)	1,6 ± 1,0	64	0,7 ± 1,0	na	na [na] na
Placebo	66 (ITT)	1,7 ± 1,0	66	0,9 ± 1,0	na	
<i>MADRS[#] Einzelsymptom 6</i>						
Citalopram 20	70 (ITT)	3,7 ± 1,1	70	2,0 ± 1,6	na	na

Studie <i>Erhebungs- instrument</i> Behandlungsarm	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studien- ende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert
mg						[na] na
Citalopram 40 mg	64 (ITT)	3,7 ± 1,1	64	1,8 ± 1,6	na	na [na] na
Placebo	66 (ITT)	3,6 ± 1,0	66	2,0 ± 1,5	na	
89306						
<i>MADRS Einzelsymptom 6</i>						
Citalopram 20 mg	88 (ITT)	3,5 ± 1,0	88	1,6 ± 1,6	na	na [na] na
Citalopram 40 mg	97 (ITT)	3,7 ± 0,9	97	1,8 ± 1,6	na	na [na] na
Placebo	89 (ITT)	3,8 ± 1,0	89	1,9 ± 1,6	na	
Daten basieren auf FAS, LOCF, wenn nicht anders angegeben SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Asperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> FAS: <i>Full Analysis Set</i> , LOCF: <i>Last Obervation Carried Forward</i> # primäre Endpunktskala Quellen: Takeda 2010b, Lundbeck 2008, Lundbeck 2012, Lundbeck 2001, Lundbeck 1993a, Lundbeck 1993b						

Für die Auswertung des Endpunkts Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wurde das Einzelsymptom 8 „Depressive Hemmung“ des Erhebungsinstrumentes HAMD und das Einzelsymptom 6 „Konzentrationschwierigkeiten“ des Erhebungsinstrumentes MADRS verwendet.

In den 3 für den indirekten Vergleich relevanten Vortioxetin-Studien flossen je Behandlungsarm zwischen 100 und 158 Patienten in die Auswertung ein. Die Baseline Werte der herangezogenen Einzelsymptome waren in 2 der 3 Studien zwischen den Behandlungsarmen Vortioxetin und Placebo vergleichbar. Für die Studie 11492A liegen keine Angaben zu den Baseline Werten der Einzelsymptome vor.

Das Einzelsymptom 8 „Depressive Hemmung“ des Erhebungsinstrumentes HAMD wurde in den Studien 305 und 11492A ausgewertet. Sowohl unter der Behandlung mit Vortioxetin, in den in diesen beiden Studien untersuchten Dosierungen (5 mg/d, 10 mg/d), als auch unter

Placebo verbesserten sich nach 6 Wochen bzw. 8 Wochen Behandlung die kognitiven Fähigkeiten. In beiden Studien zeigt Vortioxetin dabei eine statistisch signifikante Überlegenheit in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten im Vergleich zu Placebo.

Das Einzelsymptom 6 „Konzentrationsschwierigkeiten“ des Erhebungsinstrumentes MADRS wurde in allen 3 für den indirekten Vergleich relevanten Vortioxetin-Studien erhoben. Sowohl unter der Behandlung mit Vortioxetin in den untersuchten Dosierungen (5 mg/d, 10 mg/d, 15 mg/d, 20 mg/d) als auch unter Placebo verbesserten sich nach 6 Wochen bzw. 8 Wochen Behandlung die kognitiven Fähigkeiten. Der Behandlungsarm Vortioxetin 10mg/d der Studie 11492A zeigt dabei einen numerischen Vorteil gegenüber Placebo. Der Behandlungsarm Vortioxetin 5mg/d der Studie 11492A sowie alle untersuchten Vortioxetin-Dosierungen der Studien 305 und 13267A zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten.

Die für die Auswertung des Endpunkts Veränderung der kognitiven Fähigkeiten verwendeten Einzelsymptome 8 „Depressive Hemmung“ des Erhebungsinstrumentes HAMD und 6 „Konzentrationsschwierigkeiten“ des Erhebungsinstrumentes MADRS wurden in 3 der 10 Citalopram-Studien dargestellt. Je Behandlungsarm flossen zwischen 64 und 159 Patienten in die Auswertung ein. Die Baseline Werte der herangezogenen Einzelsymptome waren in 2 der 3 Studien zwischen den Behandlungsarmen Citalopram und Placebo vergleichbar. Für die Studie 99003 liegen keine Angaben zu den Baseline Werten der Einzelsymptome vor.

Das Einzelsymptom 8 „Depressive Hemmung“ des Erhebungsinstrumentes HAMD wurde nur in der Studie 89303 beschrieben. Sowohl unter der Behandlung mit Citalopram als auch unter Placebo verbesserten sich nach 6 Wochen Behandlung die kognitiven Fähigkeiten. Eine statistische Analyse dieses Studienergebnisses ist in der Quelle nicht dargestellt.

Das Einzelsymptom 6 „Konzentrationsschwierigkeiten“ des Erhebungsinstrumentes MADRS wurde in allen 3 Citalopram-Studien erhoben. Sowohl unter der Behandlung mit Citalopram als auch unter Placebo verbesserten sich nach 6 Wochen bzw. 8 Wochen Behandlung die kognitiven Fähigkeiten. Eine statistische Analyse dieses Studienergebnisses ist für die Studien 89303 und 89306 in der jeweiligen Quelle nicht dargestellt. Die Studie 99003 zeigt einen numerischen Vorteil von Citalopram gegenüber Placebo in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analyse Vortioxetin versus Placebo

Die europäischen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=6,6\%$, $p=0,3429$) vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

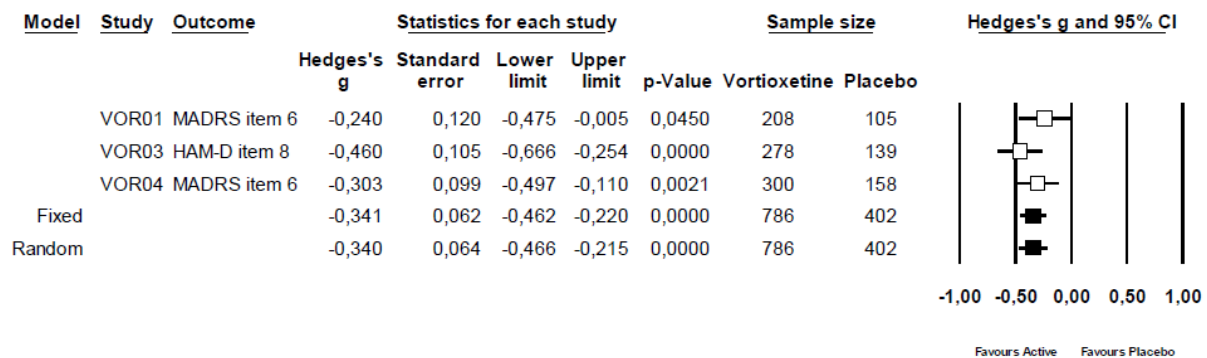


Abbildung 4-112: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=6,6\%$, $p=0,3429$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,340; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p < 0,0001$) in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten (Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten bewerten zu können, wurde eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der MMRM/OC-Studienergebnisse durchgeführt. Da für die Studien 11492A und 13267A keine OC-Daten für das Einzelsymptom der relevanten primären Endpunktskala (MADRS Einzelsymptom 6) vorlagen, wurde die Sensitivitätsanalyse auf Basis der Studienergebnisse der Studie 305 berechnet. Die Studienergebnisse sind homogen ($I^2=0,0\%$, $p=1,0000$).

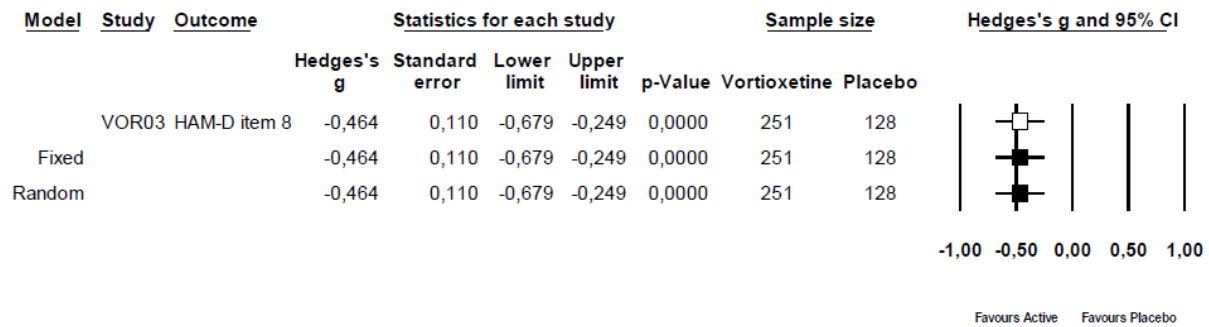


Abbildung 4-113: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0 \%$, $p=1,0000$; [VOR03 = 305]

Bei der durchgeführten Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,464; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten unter Vortioxetin im Vergleich zu Placebo ($p < 0,0001$).

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt somit das Ergebnis der Primäranalyse, die eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten zeigt (Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten).

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

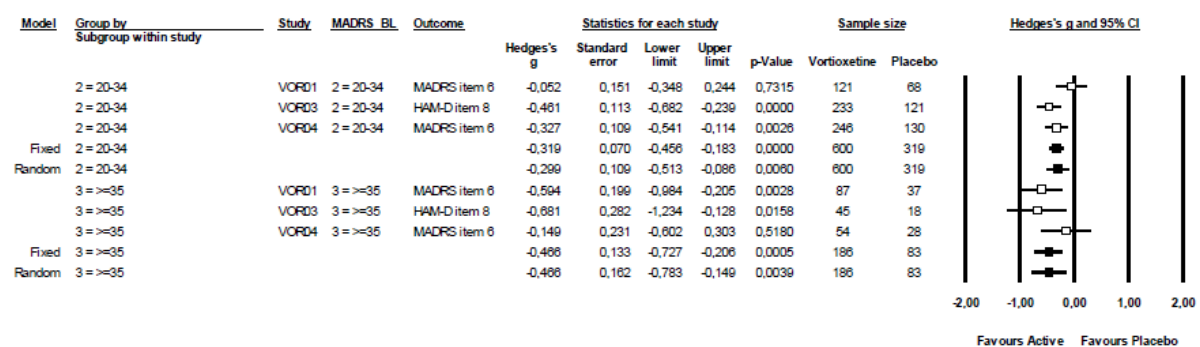


Abbildung 4-114: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Vortioxetin versus Placebo –patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=57,5 \%$, $p = 0,0952$; schwere MDE - $I^2=30,4 \%$, $p = 0,2375$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,299; *Random Effect Model*) bei einem Hinweis auf moderate Heterogenität der Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p = 0,0060$) in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten (Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten).

Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,466; *Random Effect Model*) bei fehlendem Hinweis auf Heterogenität der Datenlage ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p = 0,0039$) in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten (Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten). Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

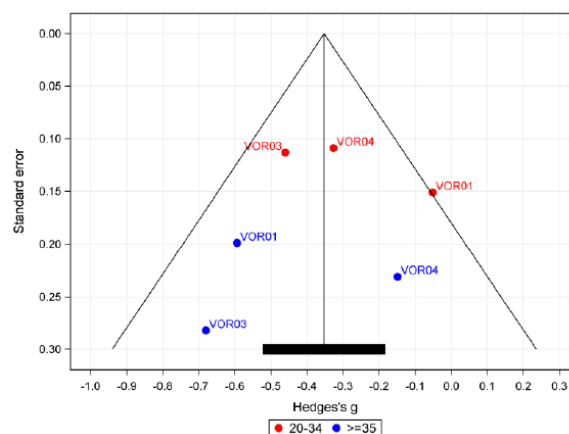


Abbildung 4-115: Funnel-Plot der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE (rot) - $I^2=57,5\%$, $p = 0,0952$; schwere MDE (blau) - $I^2=30,4\%$, $p = 0,2375$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden Sensitivitätsanalysen auf Basis der MMRM/OC-Daten berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der ANCOVA/LOCF-Analysen bewerten zu können.

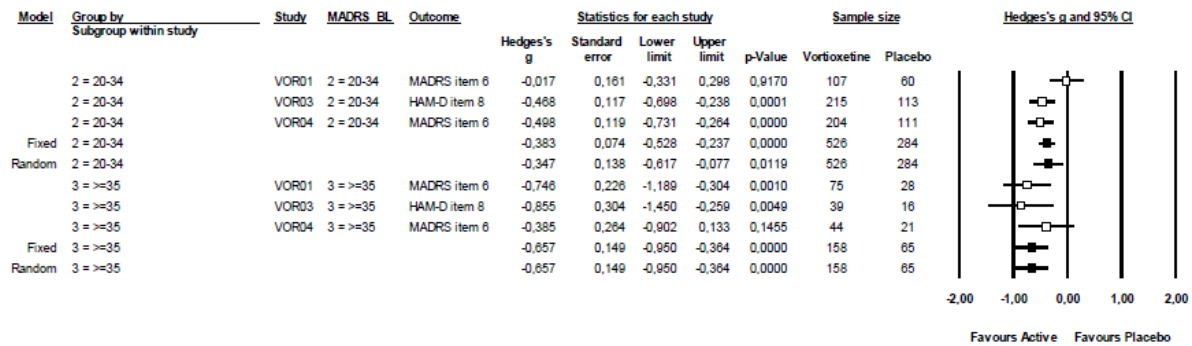


Abbildung 4-116: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=69,9\%$, $p=0,0360$; schwere MDE - $I^2=0,0\%$, $p=0,4398$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Teilpopulationen für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (*Random Effect Model*) sowohl bei der mittelgradigen MDE (-0,347) als auch bei der schweren MDE (-0,657) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p=0,0119$ bzw. $p<0,0001$). Die Datenlage zeigt dabei für die Teilpopulation mittelgradige MDE einen Beleg für eine substantielle Heterogenität. Die Studienergebnisse der Teilpopulation schwere MDE sind homogen. Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

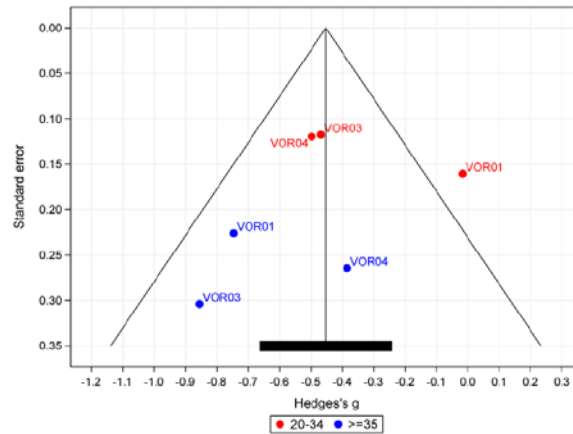


Abbildung 4-117: Funnel-Plot der Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE (rot) - $I^2=69,9\%$, $p = 0,0360$; schwere MDE (blau) - $I^2=0,0\%$, $p = 0,4398$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigt die Sensitivitätsanalyse das Ergebnis der jeweiligen Hauptanalyse der Teilpopulation, die eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten zeigt (Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten).

Ergebnisse der Meta-Analyse Citalopram versus Placebo

Die europäischen Citalopram-Studien 99003, 89303 und 89306 sind aufgrund des Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($I^2=0,0\%$, $p = 0,7363$). Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

Model	Study	Outcome	Statistics for each study				p-Value	Sample size		Hedges's g and 95% CI
			Hedges's g	Standard error	Lower limit	Upper limit		Citalopram	Placebo	
	CIT05	MADRS item 6	-0,104	0,113	-0,325	0,117	0,3563	159	154	
	CIT14	MADRS item 6	-0,144	0,150	-0,438	0,150	0,3383	134	66	
	CIT15	MADRS item 6	-0,000	0,129	-0,252	0,252	1,0000	185	89	
Fixed			-0,079	0,074	-0,224	0,065	0,2824	478	309	
Random			-0,079	0,074	-0,224	0,065	0,2824	478	309	

Abbildung 4-118: Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,7363$; [CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,079; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied von Citalopram im Vergleich zu Placebo ($p = 0,2824$) in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten (Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten bewerten zu können, wurde eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der MMRM/OC-Studienergebnisse durchgeführt. Da für die Studie 99003 keine OC-Daten für das Einzelsymptom der relevanten primären Endpunktskala (MADRS Einzelsymptom 6) vorlagen, wurde die Meta-Analyse auf Basis der Studienergebnisse der Studien 89303 und 89306 berechnet. Die Studienergebnisse zeigen keine Heterogenität ($I^2=0,0\%$, $p = 0,3838$).

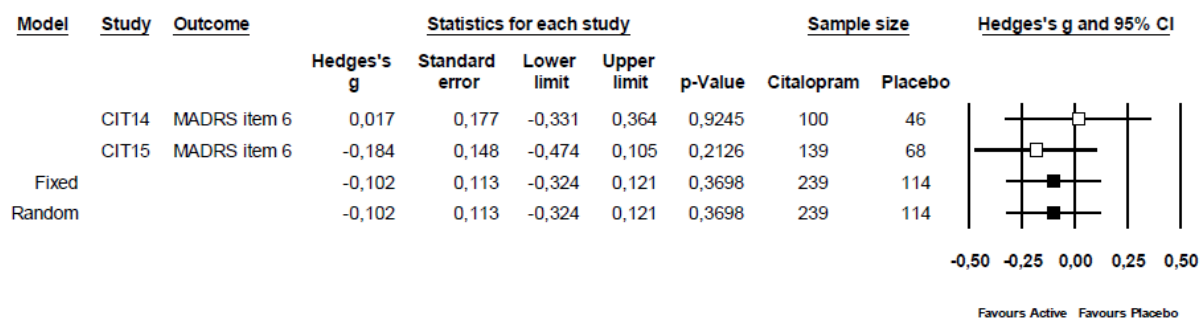


Abbildung 4-119: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,3838$; [CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Bei der durchgeführten Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,102; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo ($p = 0,3698$).

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in der Veränderung der kognitiven Fähigkeiten zeigt.

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

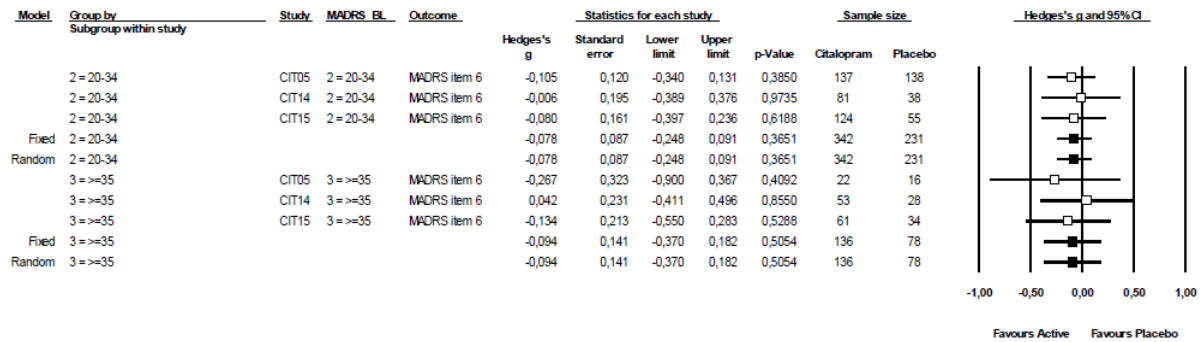


Abbildung 4-120: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Citalopram versus Placebo –patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,9126$; schwere MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,7163$

[CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,078; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied von Citalopram gegenüber Placebo ($p = 0,3651$) in der Veränderung der kognitiven Fähigkeiten.

Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,094; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied von Citalopram gegenüber Placebo ($p = 0,5054$) in der Veränderung der kognitiven Fähigkeiten.

Auch für die beiden Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurde jeweils eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der MMRM/OC-Auswertung berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der ANCOVA/LOCF-Analysen bewerten zu können.

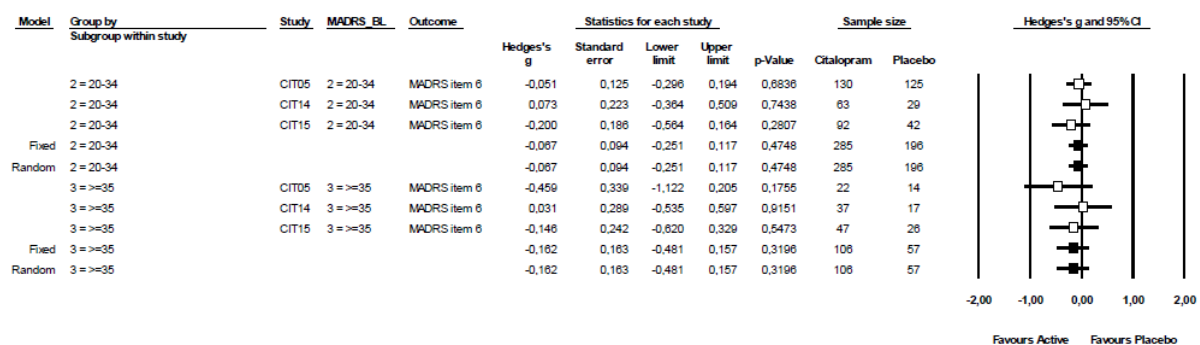


Abbildung 4-121: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus RCT; Citalopram versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,6294$; schwere MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,5438$

[CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (*Random Effect Model*) sowohl bei der mittelgradigen MDE (-0,067) als auch bei der schweren MDE (-0,162) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo ($p = 0,4748$ bzw. $p = 0,3196$). Die Datenlage weist keine Heterogenität auf.

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigt die Sensitivitätsanalyse das Ergebnis der jeweiligen Hauptanalyse der Teilpopulation, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten zeigt (Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten).

Ergebnis des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram

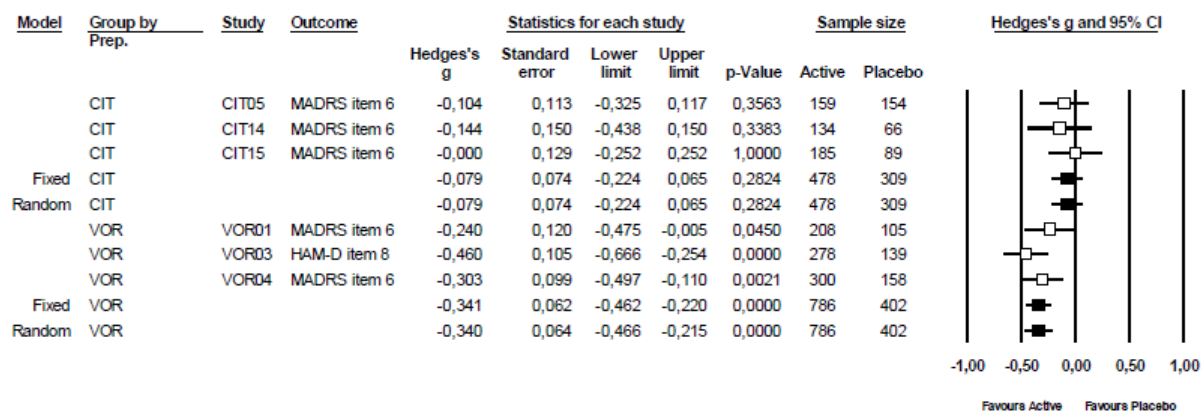


Abbildung 4-122: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Tabelle 4-200: Ergebnis für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation

Meta-Analyse	Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Hedges' g ± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Δ Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	-0,340 ± 0,064	p < 0,0001 [-0,466; -0,215]	6,6 % p = 0,3429	-0,261 [-0,452; -0,070]	p = 0,0075
Citalopram vs Placebo	-0,079 ± 0,074	p = 0,2824 [-0,224; 0,065]	0,0 % p = 0,7363		

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer Hedges' g (*Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Vortioxetin (Hedges' g [95 %-KI]: -0,340 [-0,466; -0,215]; p < 0,0001). Der Gesamtschätzer Hedges' g (*Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (Hedges' g [95 %-KI]: -0,079 [-0,224; 0,065]; p = 0,2824) in diesem Endpunkt. Die Ergebnisse der paarweisen Analysen sind jeweils homogen (Vortioxetin vs. Placebo I²=6,6 %, p = 0,3429; Citalopram vs. Placebo I²=0,0 %, p = 0,7363).

Der Gesamteffektschätzer (*Random Effect Model*) des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Hedges' g [95 %-KI]: -0,261 [-0,452; -0,070]; p = 0,0075) für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten.

Vortioxetin zeigt eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten als Citalopram (Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten bewerten zu können, wurde eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der MMRM/OC-Studienergebnisse durchgeführt. Da für die Vortioxetin-Studien 11492A und 13267A keine OC-Daten für das Einzelsymptom der relevanten primären Endpunktskala (MADRS Einzelsymptom 6) vorlagen, flossen in die Berechnung für Vortioxetin die Studienergebnisse der Studie 305 ein. Auch für die Citalopram-Studie 99003 lagen keine OC-Daten für das

Einzelsymptom der relevanten primären Endpunktskala (MADRS Einzelsymptom 6) vor. Daher wurde für Citalopram die Meta-Analyse auf Basis der Studienergebnisse der Studien 89303 und 89306 berechnet.

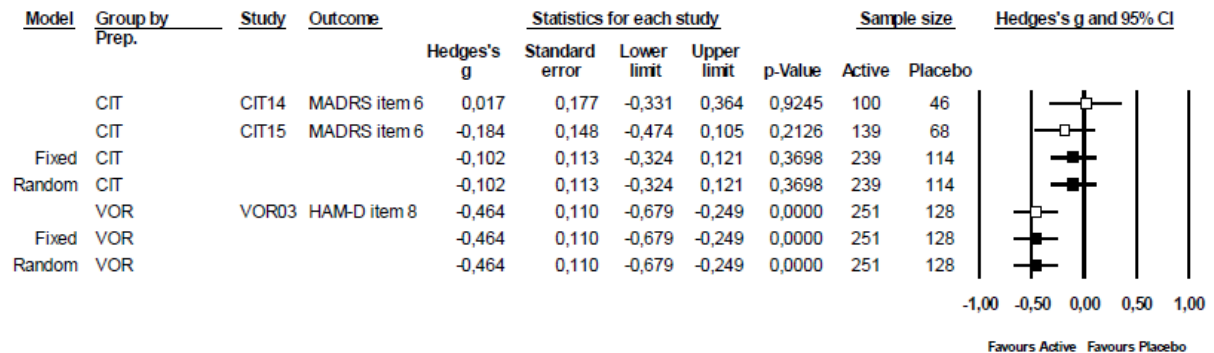


Abbildung 4-123: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation [VOR03 = 305, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Tabelle 4-201: Ergebnis der Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation

Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Hedges' g ± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Δ Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	-0,464 ± 0,110	p < 0,0001 [-0,679; -0,249]	0,0 % p=1,000	-0,362 [-0,671; -0,053]	p = 0,0218
Citalopram vs Placebo	-0,102 ± 0,113	p = 0,3698 [-0,324; 0,121]	0,0 % p = 0,3838		

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Bei der durchgeführten Sensitivitätsanalyse zum indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,362; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten unter Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram (p = 0,0218).

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt somit das Ergebnis der Primäranalyse, die eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten zeigt (Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten).

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Der indirekte Vergleich für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wurde zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

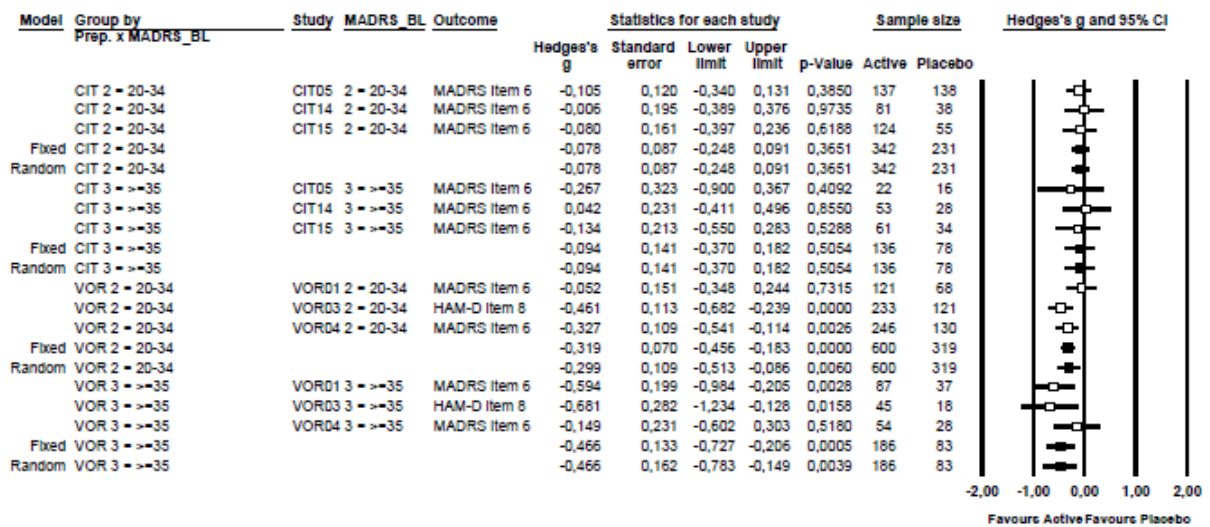


Abbildung 4-124: Indirekter Vergleich der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – patientenindividuelle Daten [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥35]

Tabelle 4-202: Ergebnis der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus dem indirekten Vergleich

Teilpopulation	Meta-Analyse Hedges' g [95 % KI] p-Wert		Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Vortioxetin vs Placebo	Citalopram vs Placebo	Δ Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
Mittelgradige MDE	-0,299 [-0,513; -0,086] p = 0,0060	-0,078 [-0,248; 0,091] p = 0,3651	-0,221 [-0,493; 0,052]	p = 0,1121
Schwere MDE	-0,466 [-0,783; -0,149] p = 0,0039	-0,094 [-0,370; 0,182] p = 0,5054	-0,372 [-0,792; 0,048]	p = 0,0826

KI: Konfidenzintervall

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE ergibt der Gesamtschätzer Hedges' g (-0,299; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Überlegenheit für Vortioxetin (p = 0,0060). Der Gesamtschätzer Hedges' g (-0,078; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo bei der mittelgradigen MDE (p = 0,3651). Der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,221; *Random Effect Model*) des indirekten Vergleiches Vortioxetin versus Citalopram zeigt einen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram (p = 0,1121) für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten in der Teilpopulation mittelgradige MDE. Für die Teilpopulation schwere MDE ergibt der Gesamtschätzer Hedges' g (-0,466; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Überlegenheit für Vortioxetin (p = 0,0039). Der Gesamtschätzer Hedges' g (-0,094; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo bei der Behandlung der schweren MDE (p = 0,5054). Der Gesamteffektschätzer Hedges' g (-0,372; *Random Effect Model*) des indirekten Vergleiches Vortioxetin versus Citalopram zeigt einen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram (p = 0,0826) für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten in der Teilpopulation schwere MDE.

Vortioxetin zeigt sowohl bei Patienten mit mittelgradiger MDE als auch bei Patienten mit schwerer MDE einen numerischen Vorteil in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten gegenüber Citalopram (Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten).

Auch für die beiden Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurde jeweils eine Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs auf Basis der MMRM/OC-Auswertung berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der ANCOVA/LOCF-Analysen bewerten zu können.

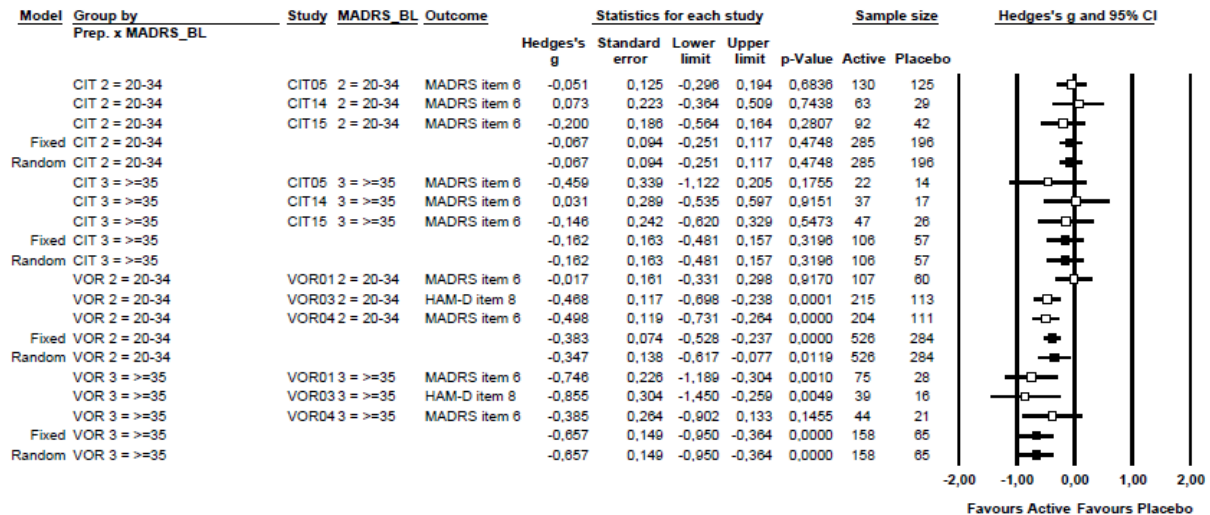


Abbildung 4-125: Sensitivitätsanalyse (MMRM/OC) des indirekten Vergleichs der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – patientenindividuelle Daten

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (*Random Effect Model*) bei der mittelgradigen MDE einen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Hedges' g [95 %]: -0,280 [-0,607; 0,047]; p = 0,0935). Bei der schweren MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Hedges' g (*Random Effect Model*) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Hedges' g [95 %]: -0,495 [-0,928; -0,062]; p = 0,0251).

Für die mittelgradige MDE bestätigt die Sensitivitätsanalyse das Ergebnis der Hauptanalyse der Teilpopulation, die einen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten zeigt (Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten). Für die schwere MDE zeigen sowohl die Sensitivitätsanalyse als auch die Hauptanalyse in die gleiche Richtung, wobei die Hauptanalyse einen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram zeigt und die Sensitivitätsanalyse in diesem Endpunkt eine statistische Signifikanz erreicht.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse der Meta-Analysen und dieses indirekten Vergleich sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland. Ebenso entsprach die Behandlung in den Citalopram-Studien dem Zulassungsstatus von Citalopram in Deutschland.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

4.3.2.1.3.1.6 Gesamtrate Studienabbrüche – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-203: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Vortioxetin	Placebo	Citalopram
Vortioxetin				
3	305	•	•	
	11492A	•	•	
	13267A	•	•	
Citalopram				
4	Fraguas 2009*		•	•
	Gastpar 2006		•	•
	99008*		•	•
	97205*		•	•
	99003		•	•
	99007*		•	•
	91206*		•	•
	89303		•	•
	89306		•	•
	29060/785*		•	•
*nur Darstellung der Einzelergebnisse, keine Verwendung im indirekten Vergleich, da keine europäische Studienpopulation				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

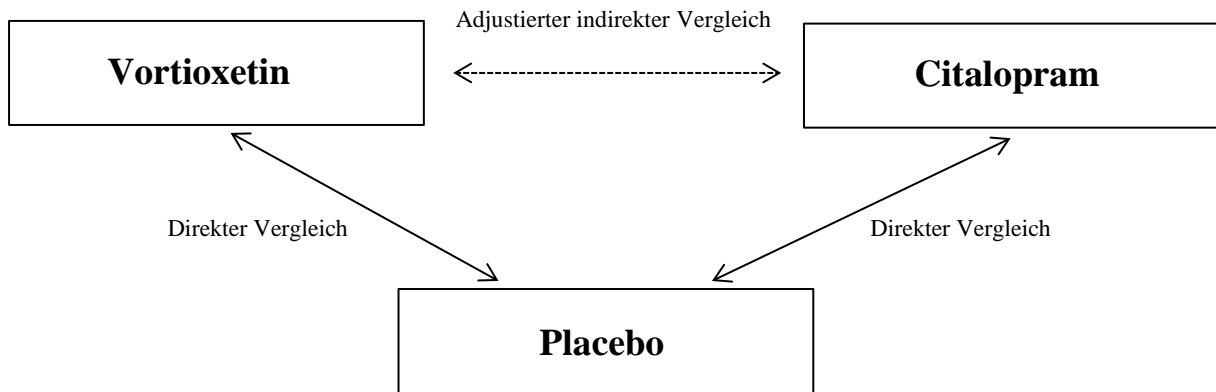


Abbildung 4-126: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram – Gesamtrate Studienabbrüche

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-204: Operationalisierung von Gesamtrate Studienabbrüche

Studie	Operationalisierung
Vortioxetin	
305	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
11492A	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
13267A	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
Citalopram	
Fraguas 2009	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
Gastpar 2006	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
99008	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
97205	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
99003	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
99007	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
91206	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
89303	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
89306	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
29060/785	Anzahl Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.*

Tabelle 4-205: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Vortioxetin						
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11492A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
13267A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Citalopram						
Fraguas 2009	hoch	ja	ja	nein	ja	hoch
Gastpar 2006	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
99008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
97205	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
99003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
99007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
91206	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
89303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
89306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
29060/785	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Vortioxetin

Studie 305

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie 305 als niedrig eingestuft.

Studie 11492A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie 11492A als niedrig eingestuft.

Studie 13267A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie 13267A als niedrig eingestuft.

Citalopram

Studie Fraguas 2009

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat. Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase abgebrochen. Aus diesem Grund wird die Berichterstattung dieses Endpunkts alleine als nicht ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie Fraguas 2009 als hoch eingestuft.

Studie Gastpar 2006

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können (von 130 Patienten der Placebo-ITT Gruppe erhielten 122 die geplante Behandlung; 8 Patienten erhielten die geplante Behandlung nicht, es werden jedoch für 9 Patienten Gründe genannt. Die Diskrepanz von 1 Patient wird nicht erklärt). Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie Gastpar 2006 als hoch eingestuft.

Studie 99008

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie 99008 als niedrig eingestuft.

Studie 97205

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die endpunktübergreifende Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene erfolgte zwar mit hoch, jedoch werden die in Abschnitt 4.3.2.1.2.2 beschriebenen Unterschiede zwischen den Studienzentren hinsichtlich der Beurteilung der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte als nicht verzerrend für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird daher für Studie 97205 als niedrig eingestuft.

Studie 99003

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie 99003 als niedrig eingestuft.

Studie 99007

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie 99007 als niedrig eingestuft.

Studie 91206

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie 91206 als niedrig eingestuft.

Studie 89303

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie 89303 als niedrig eingestuft.

Studie 89306

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie 89306 als niedrig eingestuft.

Studie 29060/785

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche wird für Studie 29060/785 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-206: Ergebnisse für den Endpunkte Gesamtrate Studienabbrüche aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Gesamtrate Studienabbrüche Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Vortioxetin			
305			
Vortioxetin 5 mg	140	11 (7,9)	na
Vortioxetin 10 mg	140	18 (12,9)	na
Placebo	140	13 (9,3)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	10 (9,3)	na
Vortioxetin 10 mg	100	18 (18,0)	na
Placebo	105	18 (17,1)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	34 (22,5)	na
Vortioxetin 20 mg	151	26 (17,2)	na
Placebo	158	25 (15,8)	
Citalopram			
Fraguas 2009			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	19	3 (16)	na
Placebo	18	7 (39)	
Gastpar 2006			
Citalopram 20 mg	127	6 (na)	na
Placebo	130	8 (na)	
99008			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	123	24 (19,5)	na
Placebo	127	22 (17,3)	
97205			
Citalopram flexibel (10 - 40 mg)	87	21 (24,1)	na
Placebo	91	12 (13,2)	
99003			

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Gesamtrate Studienabbrüche Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	160	8 (5,0)	na
Placebo	154	15 (9,7)	
99007			
Citalopram 40 mg	125	32 (25,6)	na
Placebo	122	31 (25,4)	
91206			
Citalopram 10 mg	131 (ITT)	36 (27)	na
Citalopram 20 mg	130 (ITT)	40 (31)	na
Citalopram 40 mg	131 (ITT)	40 (31)	na
Placebo	129 (ITT)	43 (33)	
89303			
Citalopram 20 mg	70	19 (na)	na
Citalopram 40 mg	64	15 (na)	na
Placebo	66	20 (na)	
89306			
Citalopram 20 mg	88	23 (na)	na
Citalopram 40 mg	97	23 (na)	na
Placebo	89	21 (na)	
29060/785			
Citalopram 20 mg	105 (ITT-Safety)	15 (14,3)	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT-Safety)	23 (23,7)	na
Placebo	102 (ITT-Safety)	15 (14,7)	
Daten beruhen auf APRS (Studien 305, Fraguas 2009, Gastpar 2006, 89303, 89306) bzw. APTS (Studien 11492A, 13267A, 99008, 97205, 99003, 99007), wenn nicht anders angegeben KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben Quellen: Takeda 2010b, Lundbeck 2008, Lundbeck 2012, Fraguas et al. 2009, Gastpar et al. 2006, Forest 2005c, Forest 2005a, Lundbeck 2001, Forest 2001, Lundbeck 1994, Lundbeck 1993a, Lundbeck 1993b, GlaxoSmithKline 2001			

Der Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche wurde in den 3 für den indirekten Vergleich relevanten Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) anhand der Anzahl Patienten berichtet, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. In den Studienunterlagen wurde dieser Endpunkt deskriptiv dargestellt. Das Relative Risiko wurde nicht berechnet.

Die Gesamtrate Studienabbrüche lag für Vortioxetin in den Studien zwischen 7,9 % und 22,5 % und für Placebo zwischen 9,3 % und 17,1 %. In dem Behandlungsarm Vortioxetin 5mg/d der Studien 305 und 11492A war die Gesamtrate Studienabbrüche jeweils niedriger als unter Placebo. In dem Behandlungsarm Vortioxetin 10 mg/d der Studien 305 und 11492A und in der Studie 13267A wurde für Vortioxetin eine höhere Gesamtrate Studienabbrüche als unter Placebo berichtet.

In den 10 Citalopram-Studien wurde der Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche ebenfalls anhand der Anzahl Patienten berichtet, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben. In den Studienunterlagen wurde dieser Endpunkt deskriptiv dargestellt. Das Relative Risiko wurde nicht berechnet.

Die Gesamtrate Studienabbrüche lag für Citalopram in den Studien zwischen 5,0 % und 31 % und für Placebo zwischen 9,7 % und 39 %. In den Studien 99007, 89306 (40 mg/d) und 29060/785 (20 mg/d) war die Gesamtrate Studienabbrüche unter Citalopram und Placebo vergleichbar. In den Studien Fraguas 2009, Gastpar 2006, 99003, 91206 und 89303 war die Gesamtstudienabbruchrate unter Citalopram niedriger als unter Placebo. In den Studien 99008, 97205, 89306 (20 mg/d) und 29060/785 (40 mg/d) wurde für die Citalopram-Behandlung eine höhere Gesamtrate Studienabbrüche berichtet als für die Placebo-Behandlung.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analyse Vortioxetin versus Placebo

Die europäischen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($I^2=0,0\%$, $p=0,4056$). Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

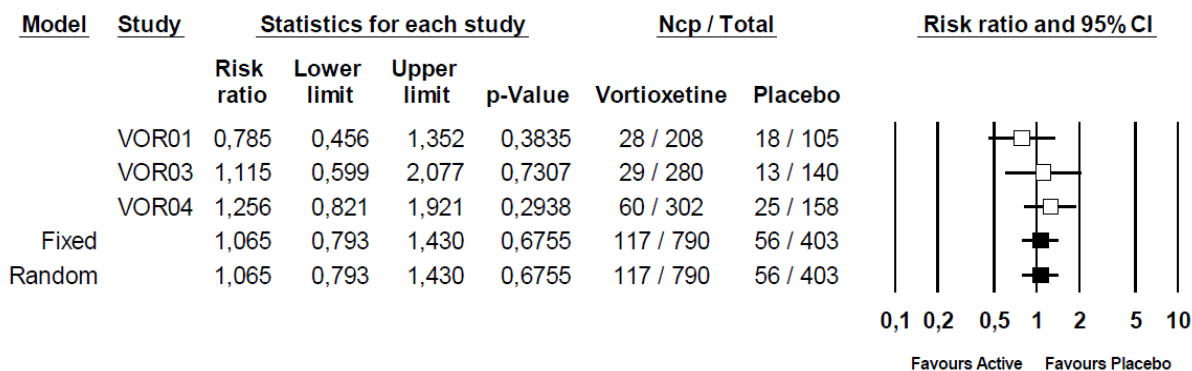


Abbildung 4-127: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,4056$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,065; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p = 0,6755$) in dem Anteil Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben (Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-207: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffektschätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,4042	1,078 \pm nz	[0,762; 1,525]	0,6710
Risikodifferenz	0,0 %	0,4021	0,009 \pm 0,021	[-0,031; 0,050]	0,6518

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage kein statistisch signifikant häufigeres vorzeitiges Beenden der Behandlung mit Vortioxetin im Vergleich zu Placebo (OR 1,078, $p = 0,6710$; RD 0,009, $p = 0,6518$; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche aufzeigte.

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

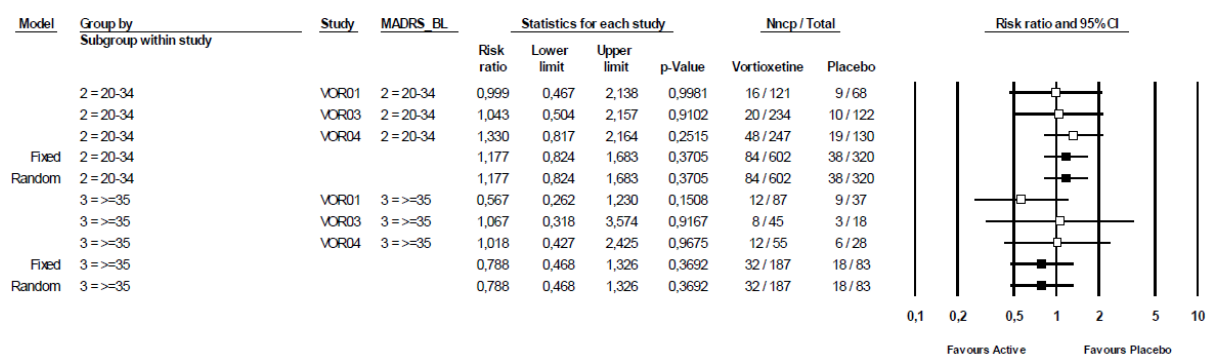


Abbildung 4-128: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,7688$; schwere MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,5299$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,177; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p = 0,3705$) in dem Anteil der Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben (Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche).

Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,788; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p = 0,3692$) in dem Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Sensitivitätsanalysen meta-analytisch berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der Analyse des Relativen Risikos bewerten zu können.

Tabelle 4-208: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamteffekt-schätzer Teilpopulation	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,7494	1,205 ± nz	[0,797; 1,820]	0,3770
schwere MDE	0,0 %	0,5393	0,746 ± nz	[0,389; 1,431]	0,3782
Risikodifferenz					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,6338	0,016 ± 0,022	[-0,027; 0,060]	0,4554
schwere MDE	0,0 %	0,5711	-0,042 ± 0,053	[-0,146; 0,061]	0,4232
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Teilpopulationen für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche zeigen die Gesamteffektschätzer Odds Ratio und Risikodifferenz (*Random Effect Model*) bei homogener Datenlage sowohl bei der mittelgradigen MDE (OR 1,205; RD 0,016) als auch bei der schweren MDE (OR 0,746; RD -0,042) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Vortioxetin und Placebo (jeweils $p > 0,05$).

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigen die Sensitivitätsanalysen das Ergebnis der jeweiligen Hauptanalyse der Teilpopulation, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche zeigt.

Ergebnisse der Meta-Analyse Citalopram versus Placebo

Die europäischen Citalopram-Studien Gastpar 2006, 99003, 89303 und 89306 sind aufgrund des Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($I^2=0,0\%$, $p = 0,5067$). Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

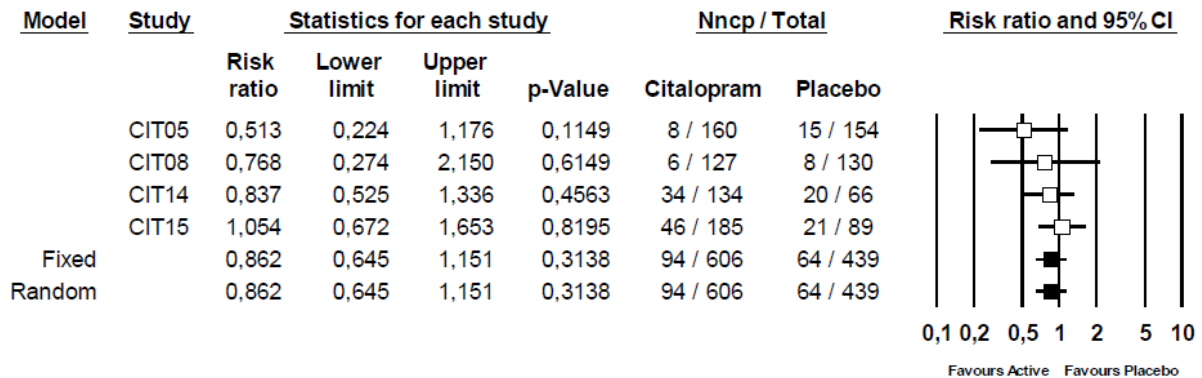


Abbildung 4-129: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,5067$; [CIT05 = 99003, CIT08 = Gastpar 2006, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,862; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo ($p = 0,3138$) in dem Anteil Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben (Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-209: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (Random Effect Model)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,5444	0,812 ± nz	[0,561; 1,175]	0,2690
Risikodifferenz	0,0 %	0,7271	-0,027 ± 0,018	[-0,063; 0,009]	0,1457

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (OR 0,812, p = 0,2690; RD -0,027, p = 0,1457; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo im Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche aufzeigte.

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

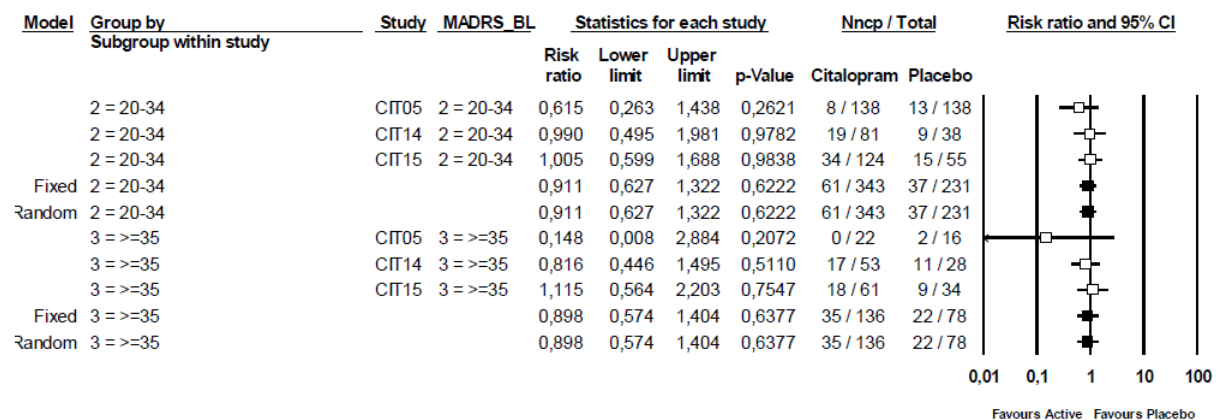


Abbildung 4-130: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - I²=0,0 %, p = 0,6017; schwere MDE - I²=0,0 %, p = 0,3870

[CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,911; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo ($p = 0,6222$) in dem Anteil der Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben (Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche).

Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,898; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied von Citalopram gegenüber Placebo ($p = 0,6377$) in dem Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Sensitivitätsanalysen meta-analytisch berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der Analyse des Relativen Risikos bewerten zu können.

Tabelle 4-210: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo

Gesamteffekt- schätzer Teilpopulation	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,6313	0,866 ± nz	[0,537; 1,397]	0,5561
schwere MDE	0,0 %	0,3789	0,847 ± nz	[0,440; 1,629]	0,6185
Risikodifferenz					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,8491	-0,027 ± 0,028	[-0,081; 0,027]	0,3251
schwere MDE	0,0 %	0,4939	-0,056 ± 0,057	[-0,168; 0,055]	0,3213
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Teilpopulationen für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche zeigen die Gesamteffektschätzer Odds Ratio und Risikodifferenz (*Random Effect Model*) bei homogener Datenlage sowohl bei der mittelgradigen MDE (OR 0,866; RD -0,027) als auch bei der schweren MDE (OR 0,847; RD -0,056) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Citalopram und Placebo (jeweils $p > 0,05$).

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigen die Sensitivitätsanalysen das Ergebnis der jeweiligen Hauptanalyse der Teilpopulation, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in dem Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche zeigt.

Ergebnis des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram

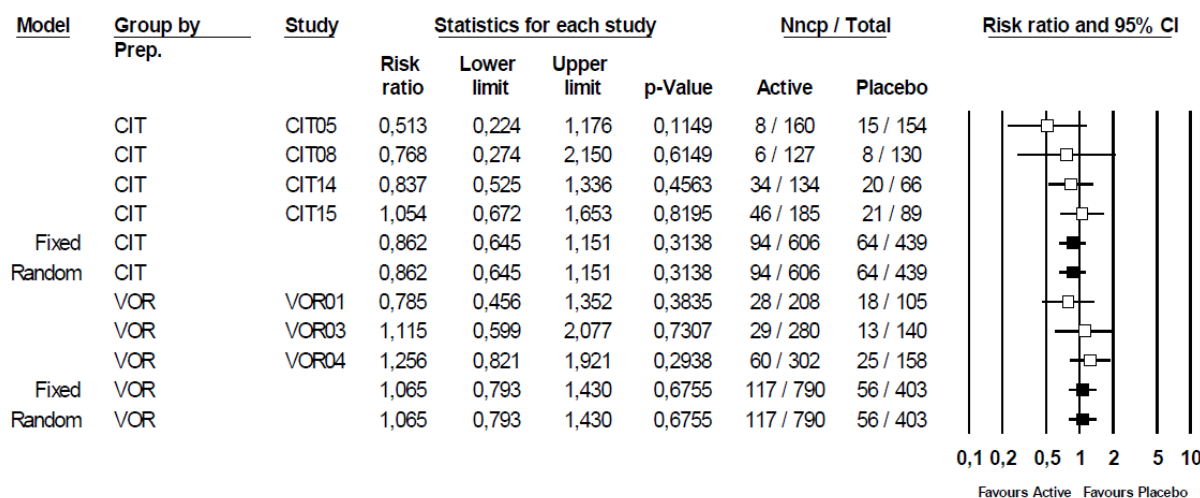


Abbildung 4-131: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT08 = Gastpar 2006, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Tabelle 4-211: Ergebnis für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	1,065	p = 0,6755 [0,793; 1,430]	0,0 % p = 0,4056	1,236 [0,818; 1,869]	p = 0,3151
Citalopram vs Placebo	0,862	p = 0,3138 [0,645; 1,151]	0,0 % p = 0,5067		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,065 [0,793; 1,430]; p = 0,6755) bei homogener Datenlage (I²=0,0 %, p = 0,4056). Auch der Gesamtschätzer Relatives Risiko der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo zeigt keinen statistisch signifikanten

Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,862 [0,645; 1,151]; $p = 0,3138$) bei homogener Datenlage ($I^2=0,0 \%$, $p = 0,5067$).

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,236 [0,818; 1,869]; $p = 0,3151$) für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben, vergleichbar (Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-212: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Hetero- genität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Effektgröße± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Effektgröße ± SE [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio					
Vortioxetin vs Placebo	1,078 ± nz	p = 0,6710 [0,762; 1,525]	0,0 % p = 0,4042	1,328 [0,800; 2,205]	p = 0,2726
Citalopram vs Placebo	0,812 ± nz	p = 0,2690 [0,561; 1,175]	0,0 % p = 0,5444		
Risikodifferenz					
Vortioxetin vs Placebo	0,009 ± 0,021	p = 0,6518 [-0,031; 0,050]	0,0 % p = 0,4021	0,036 [-0,018; 0,091]	p = 0,1925
Citalopram vs Placebo	-0,027 ± 0,018	p = 0,1457 [-0,063; 0,009]	0,0 % p = 0,7271		
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage im indirekten Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (OR 1,328, p = 0,2726; RD 0,036, p = 0,1925; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo im Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche zeigt.

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Der indirekte Vergleich für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche wurde zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

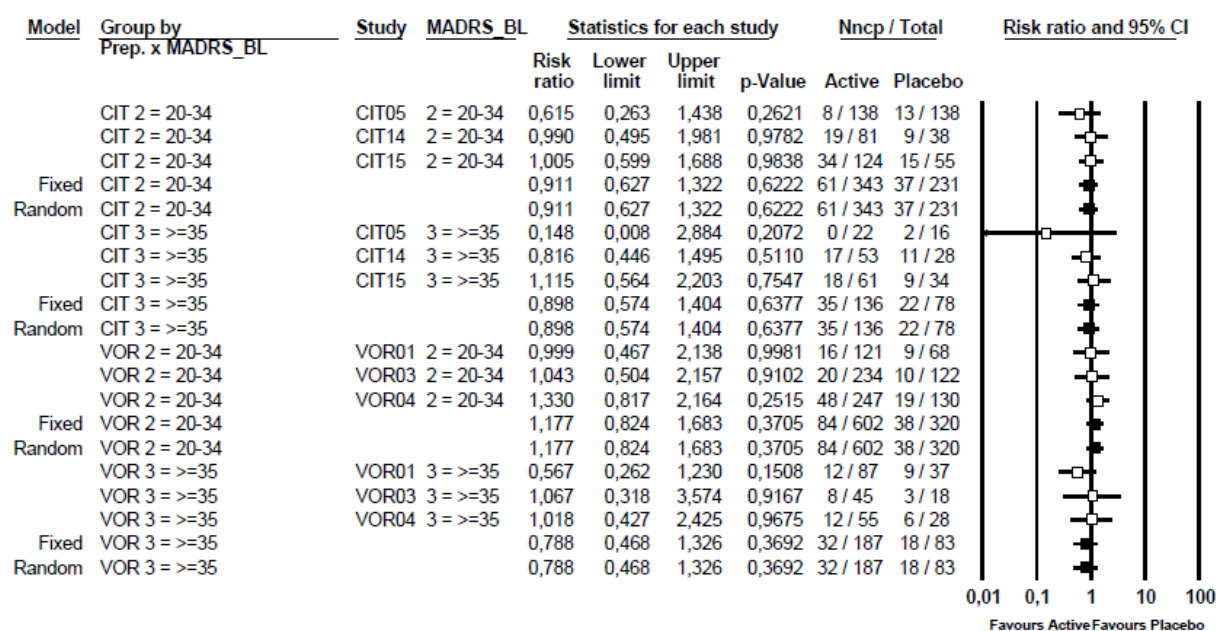


Abbildung 4-132: Indirekter Vergleich der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – patientenindividuelle Daten [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥35]

Tabelle 4-213: Ergebnis der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche aus dem indirekten Vergleich

Teilpopulation	Meta-Analyse Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert		Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Vortioxetin vs Placebo	Citalopram vs Placebo	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Mittelgradige MDE	1,177 [0,824; 1,683] p = 0,3705	0,911 [0,627; 1,322] p = 0,6222	1,293 [0,772; 2,167]	p = 0,3294
Schwere MDE	0,788 [0,468; 1,326] p = 0,3692	0,898 [0,574; 1,404] p = 0,6377	0,877 [0,441; 1,742]	p = 0,7076

KI: Konfidenzintervall

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamtschätzer Relatives Risiko (1,177; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p = 0,3705$). Der Gesamtschätzer Relatives Risiko (0,911; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo bei der mittelgradigen MDE ($p = 0,6222$). Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,293; *Random Effect Model*) des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram ($p = 0,3294$) für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche in der Teilpopulation mittelgradige MDE.

Für die Teilpopulation schwere MDE ergibt der Gesamtschätzer Relatives Risiko (0,788; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p = 0,3692$). Der Gesamtschätzer Relatives Risiko (0,898; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo bei der Behandlung der schweren MDE ($p = 0,6377$). Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,877; *Random Effect Model*) des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied von Vortioxetin gegenüber Citalopram ($p = 0,7076$) für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche in der Teilpopulation schwere MDE.

Sowohl bei der Behandlung von Patienten mit mittelgradiger MDE als auch bei der Behandlung von Patienten mit schwerer MDE ist die Gesamtrate Studienabbrüche zwischen Vortioxetin und Citalopram vergleichbar.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Sensitivitätsanalysen berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der indirekten Vergleichsanalyse des Relativen Risikos bewerten zu können.

Tabelle 4-214: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche aus dem indirekten Vergleich

Gesamteffekt-schätzer Teilpopulation	Meta-Analyse Effektgröße + SE [95 % KI] p-Wert		Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Vortioxetin vs Placebo	Citalopram vs Placebo	Effektgröße [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio				
Mittelgradige MDE	1,205 ± nz [0,797; 1,820] p = 0,3770	0,866 ± nz [0,537; 1,397] p = 0,5561	1,390 [0,739; 2,614]	p = 0,3063
Schwere MDE	0,746 ± nz [0,389; 1,431] p = 0,3782	0,847 ± nz [0,440; 1,629] p = 0,6185	0,881 [0,350; 2,218]	p = 0,7880
Risikodifferenz				
Mittelgradige MDE	0,016 ± 0,022 [-0,027; 0,060] p = 0,4554	-0,027 ± 0,028 [-0,081; 0,027] p = 0,3251	0,044 [-0,026; 0,113]	p = 0,2169
Schwere MDE	-0,042 ± 0,053 [-0,146; 0,061] p = 0,4232	-0,056 ± 0,057 [-0,168; 0,055] p = 0,3213	0,014 [-0,138; 0,166]	p = 0,8556

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Teilpopulationen für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche zeigen die Gesamteffektschätzer Odds Ratio und Risikodifferenz (*Random Effect Model*) des indirekten Vergleichs sowohl bei der mittelgradigen MDE (OR 1,390; RD 0,044) als auch bei der schweren MDE (OR 0,881; RD 0,014) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Vortioxetin und Citalopram (jeweils $p > 0,05$).

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigen die Sensitivitätsanalysen das Ergebnis des jeweiligen indirekten Vergleichs der Teilpopulation, der keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram in dem Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche zeigt.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse der Meta-Analysen und dieses indirekten Vergleich sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland. Ebenso entsprach die Behandlung in den Citalopram-Studien dem Zulassungsstatus von Citalopram in Deutschland.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

4.3.2.1.3.1.7 Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-215: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Vortioxetin	Placebo	Citalopram
Vortioxetin				
3	305	•	•	
	11492A	•	•	
	13267A	•	•	
Citalopram				
4	Fraguas 2009*		•	•
	Gastpar 2006		•	•
	99008*		•	•
	97205*		•	•
	99003		•	•
	99007*		•	•
	91206*		•	•
	89303		•	•
	89306		•	•
	29060/785*		•	•
*nur Darstellung der Einzelergebnisse, keine Verwendung im indirekten Vergleich, da keine europäische Studienpopulation				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

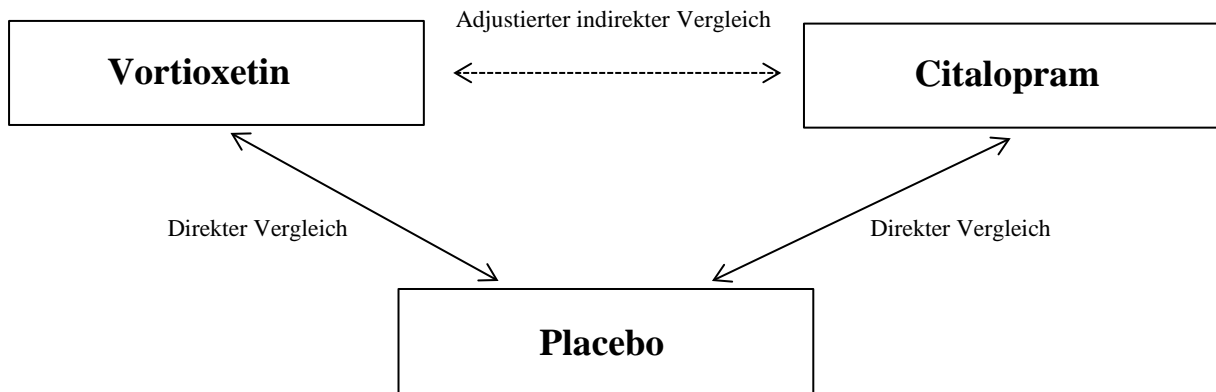


Abbildung 4-133: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram – Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-216: Operationalisierung von Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
Vortioxetin	
305	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE ¹ (Definition: Auftreten eines UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
11492A	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE ¹ (Definition: Auftreten eines UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
13267A	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE ¹ (Definition: Auftreten eines UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
Citalopram	
Fraguas 2009	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
Gastpar 2006	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
99008	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv. Definition UE: jedes nachteilige und unerwünschte Anzeichen, Symptom oder Erkrankung, das in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation steht, unabhängig davon, ob eine Verbindung mit der Studienmedikation besteht; Auftreten oder Intensitätszunahme des UE während der doppelblinden Behandlungsphase
97205	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE (Definition: Auftreten oder Intensitätszunahme des UE während der doppelblinden Behandlungsphase) beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
99003	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv. Definition UE: jedes unerwünschte Ereignis bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt in der klinischen Studie erhält, welches nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zu dieser Behandlung stehen muss; Auftreten oder Intensitätszunahme des UE nach der ersten Einnahme der doppelblinden Studienmedikation)
99007	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv. Definition UE: jedes nachteilige und unerwünschte Anzeichen, Symptom oder Erkrankung, das in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation steht, unabhängig davon, ob eine Verbindung mit der Studienmedikation besteht; Auftreten oder Intensitätszunahme des UE während der doppelblinden Behandlungsphase

91206	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv. Definition UE: jedes unerwünschte Ereignis oder Symptom, das während der Studie auftritt, unabhängig vom kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation; Auftreten oder Intensitätszunahme des UE mit oder nach der ersten Einnahme der Studienmedikation
89303	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE (Definition: jedes unerwünschte Ereignis, das während der Studie auftritt; Auftreten oder Intensitätszunahme des UE während der Behandlung) beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
89306	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE (Definition: jedes unerwünschte Ereignis, das während der Studie auftritt; Auftreten oder Intensitätszunahme des UE während der Behandlung) beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
29060/785	Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund des Auftretens eines UE (Definition: Auftreten des UE am oder nach dem ersten Behandlungstag, und vor oder am letzten Behandlungstag) beendet haben. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
¹ Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte, medizinische Ereignis, das innerhalb einer klinischen Studie auftritt und welches nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zu der Behandlung innerhalb der klinischen Studie steht.	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.*

Tabelle 4-217: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Vortioxetin						
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11492A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
13267A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Citalopram						
Fraguas 2009	hoch	ja	ja	nein	ja	hoch
Gastpar 2006	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
99008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
97205	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
99003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
99007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
91206	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
89303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
89306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
29060/785	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Vortioxetin

Studie 305

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie 305 als niedrig eingestuft.

Studie 11492A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie 11492A als niedrig eingestuft.

Studie 13267A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie 13267A als niedrig eingestuft.

Citalopram

Studie Fraguas 2009

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat. Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase abgebrochen. Aus diesem Grund wird die Berichterstattung dieses Endpunkts alleine als nicht ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie Fraguas 2009 als hoch eingestuft.

Studie Gastpar 2006

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können (die Anzahl der Patienten, die die Medikation laut Flow-Chart im Ergebnisteil aufgrund von unerwünschten Ereignissen nicht bis zum Studienende erhalten haben (Citalopram n=2, Placebo n=3) und der Patienten, die die Studie laut Sicherheitsauswertung im Ergebnisteil aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen haben (Citalopram n=11, Placebo n=6), ist nicht kongruent). Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie Gastpar 2006 als hoch eingestuft.

Studie 99008

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie 99008 als niedrig eingestuft.

Studie 97205

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die endpunktübergreifende Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene erfolgte zwar mit hoch, jedoch werden die in Abschnitt 4.3.2.1.2.2 beschriebenen Unterschiede zwischen den Studienzentren hinsichtlich der Beurteilung der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte als nicht verzerrend für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird daher für Studie 97205 als niedrig eingestuft.

Studie 99003

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie 99003 als niedrig eingestuft.

Studie 99007

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie 99007 als niedrig eingestuft.

Studie 91206

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie 91206 als niedrig eingestuft.

Studie 89303

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie 89303 als niedrig eingestuft.

Studie 89306

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie 89306 als niedrig eingestuft.

Studie 29060/785

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird für Studie 29060/785 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-218: Ergebnisse für Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Studienabbruchrate aufgrund UE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Vortioxetin			
305			
Vortioxetin 5 mg	140	1 (0,7)	na
Vortioxetin 10 mg	140	5 (3,6)	na
Placebo	140	2 (1,4)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	3 (2,8)	na
Vortioxetin 10 mg	100	7 (7,0)	na
Placebo	105	4 (3,8)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	10 (6,6)	na
Vortioxetin 20 mg	151	17 (11,3)	na
Placebo	158	7 (4,4)	
Citalopram			
Fraguas 2009			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	19	2 (na)	na
Placebo	18	2 (na)	
Gastpar 2006			
Citalopram 20 mg	127	2 (na)	na
Placebo	130	3 (na)	
99008			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	123	5 (4,1)	na
Placebo	127	4 (3,1)	
97205			
Citalopram flexibel (10 - 40 mg)	87	11 (12,6)	na
Placebo	91	2 (2,2)	
99003			

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Studienabbruchrate aufgrund UE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	160	6 (3,8)	na
Placebo	154	4 (2,6)	
99007			
Citalopram 40 mg	125	11 (8,8)	na
Placebo	122	3 (2,5)	
91206			
Citalopram 10 mg	131 (ITT)	9 (7)	na
Citalopram 20 mg	130 (ITT)	15 (12)	na
Citalopram 40 mg	131 (ITT)	19 (15)	na
Placebo	129 (ITT)	6 (5)	
89303			
Citalopram 20 mg	70	8 (na)	na
Citalopram 40 mg	64	6 (na)	na
Placebo	66	5 (na)	
89306			
Citalopram 20 mg	88	13 (na)	na
Citalopram 40 mg	97	11 (na)	na
Placebo	89	8 (na)	
29060/785			
Citalopram 20 mg	105 (ITT-Safety)	5 (4,8)	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT-Safety)	5 (5,2)	na
Placebo	102 (ITT-Safety)	2 (2,0)	
Daten beruhen auf APRS (Studien 305, Fraguas 2009, 89303, 89306) bzw. APTS (Studien 11492A, 13267A, Gastpar 2006, 99008, 97205, 99003, 99007), wenn nicht anders angegeben KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben Quellen: Takeda 2010b, Lundbeck 2008, Lundbeck 2012, Fraguas et al. 2009, Gastpar et al. 2006, Forest 2005c, Forest 2005a, Lundbeck 2001, Forest 2001, Lundbeck 1994, Lundbeck 1993a, Lundbeck 1993b, GlaxoSmithKline 2001			

Der Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde in den 3 für den indirekten Vergleich relevanten Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) anhand der Anzahl Patienten berichtet, die die Studie aufgrund des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses vorzeitig beendet haben. In den Studienunterlagen wurde dieser Endpunkt deskriptiv dargestellt. Das Relative Risiko wurde nicht berechnet.

Die Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse lag für Vortioxetin in den Studien zwischen 0,7 % und 11,3 % und für Placebo zwischen 1,4 % und 4,4 %. In dem Behandlungsarm Vortioxetin 5mg/d der Studien 305 und 11492A war die Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse jeweils niedriger als unter Placebo. In dem Behandlungsarm Vortioxetin 10 mg/d der Studien 305 und 11492A und in der Studie 13267A wurde für Vortioxetin eine höhere Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse als unter Placebo berichtet.

In den 10 Citalopram-Studien wurde der Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ebenfalls anhand der Anzahl Patienten berichtet, die die Studie aufgrund des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses vorzeitig beendet haben. In den Studienunterlagen wurde dieser Endpunkt deskriptiv dargestellt. Das Relative Risiko wurde nicht berechnet.

Die Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse lag für Citalopram in den Studien zwischen 1,6 % und 15 % und für Placebo zwischen 2,0 % und 11,1 %. In der Studie Fraguas 2009 war die Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse unter Citalopram und Placebo vergleichbar. In der Studie Gastpar 2006 war die Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse unter Citalopram niedriger als unter Placebo. In allen anderen Studien wurde für die Citalopram-Behandlung eine höhere Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse berichtet als für die Placebo-Behandlung.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analyse Vortioxetin versus Placebo

Die europäischen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($I^2=0,0\%$, $p=0,7943$). Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

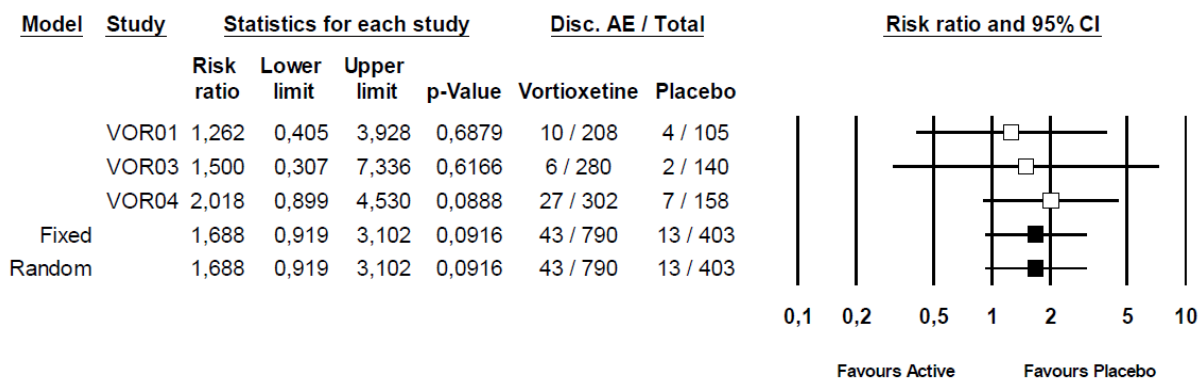


Abbildung 4-134: Meta-Analyse für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,7943$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,688; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p = 0,0916$) für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-219: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffektschätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,7799	1,735 \pm nz	[0,918; 3,280]	0,0898
Risikodifferenz	3,9 %	0,3533	0,016 \pm 0,011	[-0,005; 0,036]	0,1461

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage kein statistisch signifikant häufigeres vorzeitiges Beenden der Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen

unter Vortioxetin im Vergleich zu Placebo (OR 1,735, $p = 0,0898$; RD 0,016, $p = 0,1461$; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt.

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

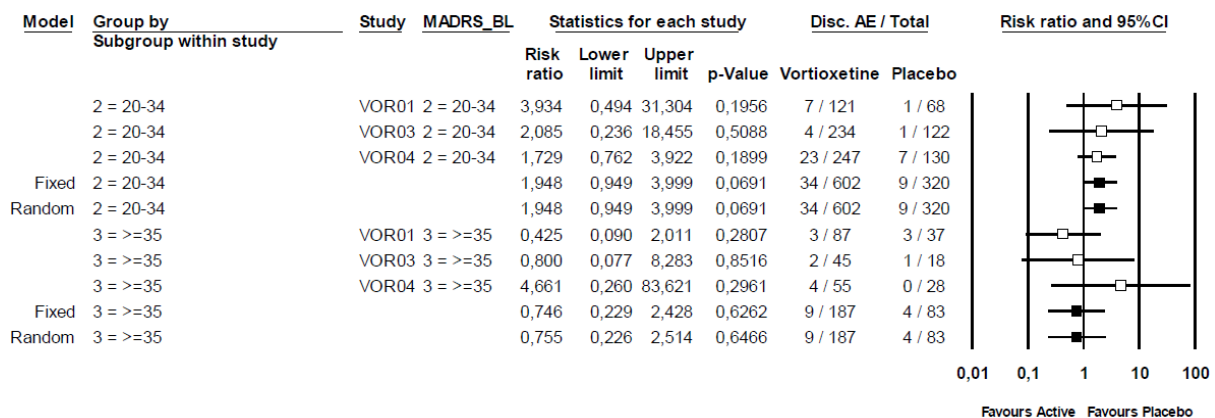


Abbildung 4-135: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,7687$; schwere MDE - $I^2=2,6\%$, $p = 0,3582$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,948; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p = 0,0691$) in dem Anteil der Patienten, die die Studie aufgrund des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses vorzeitig beendet haben (Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse).

Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,755; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p = 0,6466$) in dem Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Sensitivitätsanalysen meta-analytisch berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der Analyse des Relativen Risikos bewerten zu können.

Tabelle 4-220: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamteffekt- schätzer Teilpopulation	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,7794	2,043 ± nz	[0,957; 4,361]	0,0650
schwere MDE	5,4 %	0,3476	0,767 ± nz	[0,211; 2,795]	0,6876
Risikodifferenz					
mittelgradige MDE	7,7 %	0,3383	0,019 ± 0,011	[-0,002; 0,041]	0,0753
schwere MDE	43,0 %	0,1732	0,009 ± 0,039	[-0,067; 0,086]	0,8086
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu der Teilpopulation mittelgradige MDE für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigen die Gesamteffektschätzer Odds Ratio (2,043; *Random Effect Model*) und Risikodifferenz (0,019; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Vortioxetin und Placebo (jeweils $p > 0,05$).

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu der Teilpopulation schwere MDE für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigen die Gesamteffektschätzer Odds Ratio (0,767; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlagen und Risikodifferenz (0,009; *Random Effect Model*) bei einem Hinweis auf moderate Heterogenität der Datenlage keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Vortioxetin und Placebo (jeweils $p > 0,05$).

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigen die Sensitivitätsanalysen das Ergebnis der jeweiligen Hauptanalyse der Teilpopulation, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt.

Ergebnisse der Meta-Analyse Citalopram versus Placebo

Die europäischen Citalopram-Studien Gastpar 2006, 99003, 89303 und 89306 sind aufgrund des Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($I^2=0,0\%$,

p = 0,8940). Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

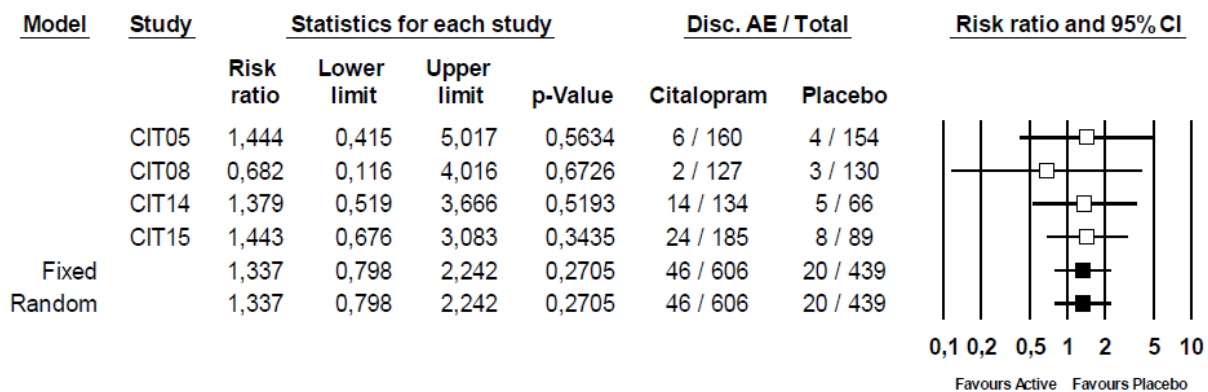


Abbildung 4-136: Meta-Analyse für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,8940$; [CIT05 = 99003, CIT08 = Gastpar 2006, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,337; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo ($p = 0,2705$) in dem Anteil Patienten, die die Studie aufgrund des Auftretens unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet haben (Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-221: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,8850	1,367 ± nz	[0,781; 2,391]	0,2734
Risikodifferenz	0,0 %	0,6326	0,007 ± 0,012	[-0,017; 0,030]	0,5778

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (OR 1,367, p = 0,2734; RD 0,007, p = 0,5778; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo im Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt.

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

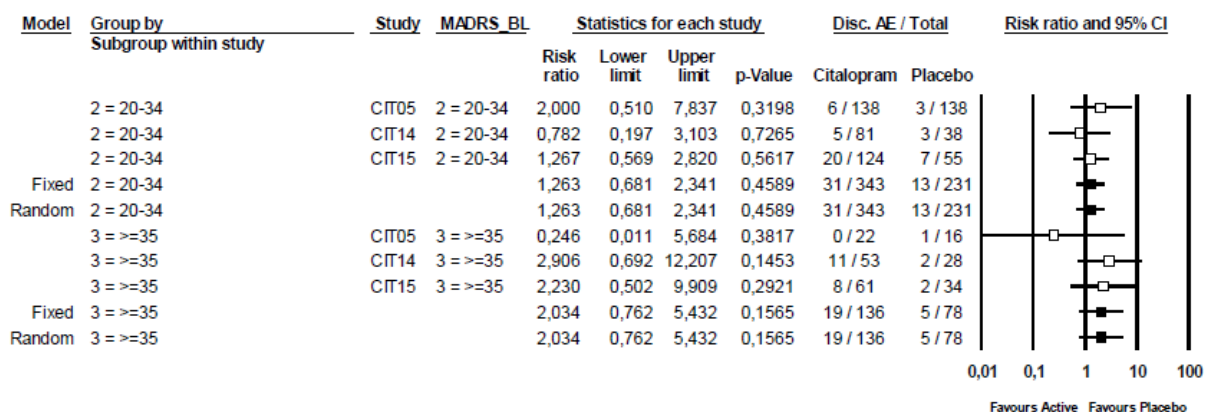


Abbildung 4-137: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - I²=0,0 %, p = 0,6376; schwere MDE - I²=0,0 %, p = 0,3698

[CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,263; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo ($p = 0,4589$) in dem Anteil der Patienten, die die Studie aufgrund des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses vorzeitig beendet haben (Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse).

Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (2,034; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied von Citalopram gegenüber Placebo ($p = 0,1565$) in dem Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Sensitivitätsanalysen meta-analytisch berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der Analyse des Relativen Risikos bewerten zu können.

Tabelle 4-222: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo

Gesamteffekt- schätzer Teilpopulation	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,6432	1,304 \pm nz	[0,657; 2,591]	0,4478
schwere MDE	6,7 %	0,3422	2,152 \pm nz	[0,703; 6,593]	0,1795
Risikodifferenz					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,7464	0,018 \pm 0,019	[-0,018; 0,054]	0,3330
schwere MDE	46,3 %	0,1551	0,051 \pm 0,054	[-0,055; 0,158]	0,3469
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Teilpopulationen für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigen die Gesamteffektschätzer Odds Ratio und Risikodifferenz (*Random Effect Model*) sowohl bei der mittelgradigen MDE (OR 1,304; RD 0,018) als auch bei der schweren MDE (OR 2,152; RD 0,051) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Citalopram und Placebo (jeweils $p > 0,05$). Für den Gesamteffektschätzer Odds Ratio ist die Datenlage homogen. Für den Gesamteffektschätzer Risikodifferenz zeigt sich in der Teilpopulation mittelgradige MDE eine homogene Datenlage

und in der Teilpopulation schwere MDE ein Hinweis auf eine moderate Heterogenität der Datelage.

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigen die Sensitivitätsanalysen das Ergebnis der jeweiligen Hauptanalyse der Teilpopulation, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in dem Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt.

Ergebnis des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram

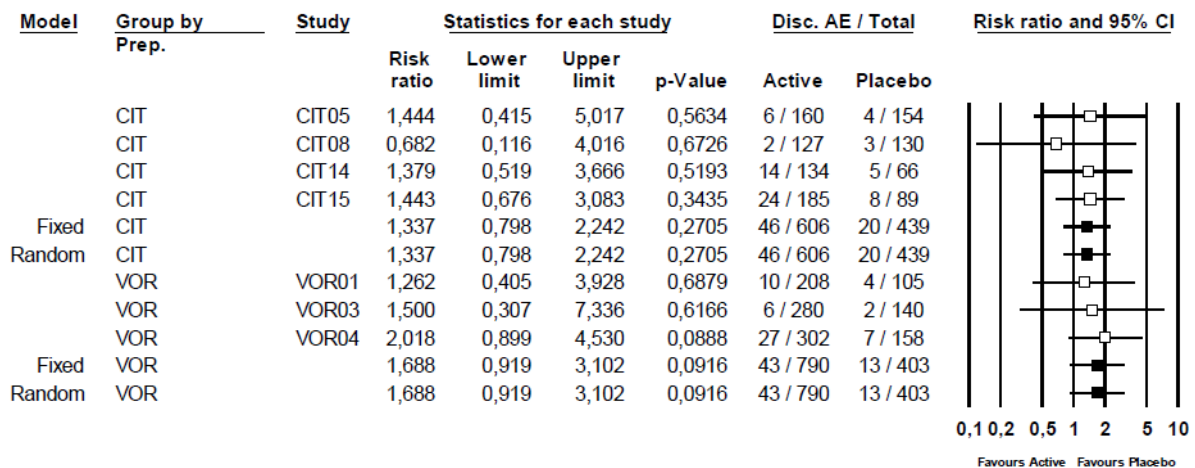


Abbildung 4-138: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT08 = Gastpar 2006, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Tabelle 4-223: Ergebnis für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	1,688	p = 0,0916 [0,919; 3,102]	0,0 % p = 0,7943	1,263 [0,568; 2,805]	p = 0,5670
Citalopram vs Placebo	1,337	p = 0,2705 [0,798; 2,242]	0,0 % p = 0,8940		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,688 [0,919; 3,102]; p = 0,0916) bei homogener Datenlage (I²=0,0 %, p = 0,7943). Auch der Gesamtschätzer Relatives Risiko der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,337 [0,798; 2,242]; p = 0,2705) bei homogener Datenlage (I²=0,0 %, p = 0,8940).

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,263 [0,568; 2,805]; p = 0,5670) für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, die die Studie aufgrund des Auftretens unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet haben, vergleichbar (Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-224: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Hetero-genität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Effektgröße± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Effektgröße ± SE [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio					
Vortioxetin vs Placebo	1,735 ± nz	p = 0,0898 [0,918; 3,280]	0,0 % p = 0,7799	1,269 [0,544; 2,963]	p = 0,5811
Citalopram vs Placebo	1,367 ± nz	p = 0,2734 [0,781; 2,391]	0,0 % p = 0,8850		
Risikodifferenz					
Vortioxetin vs Placebo	0,016 ± 0,011	p = 0,1461 [-0,005; 0,036]	3,9 % p = 0,3533	0,009 [-0,022; 0,040]	p = 0,5734
Citalopram vs Placebo	0,007 ± 0,012	p = 0,5778 [-0,017; 0,030]	0,0 % p = 0,6326		
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage im indirekten Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (OR 1,269, p = 0,5811; RD 0,009, p = 0,5734; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo im Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt.

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Der indirekte Vergleich für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

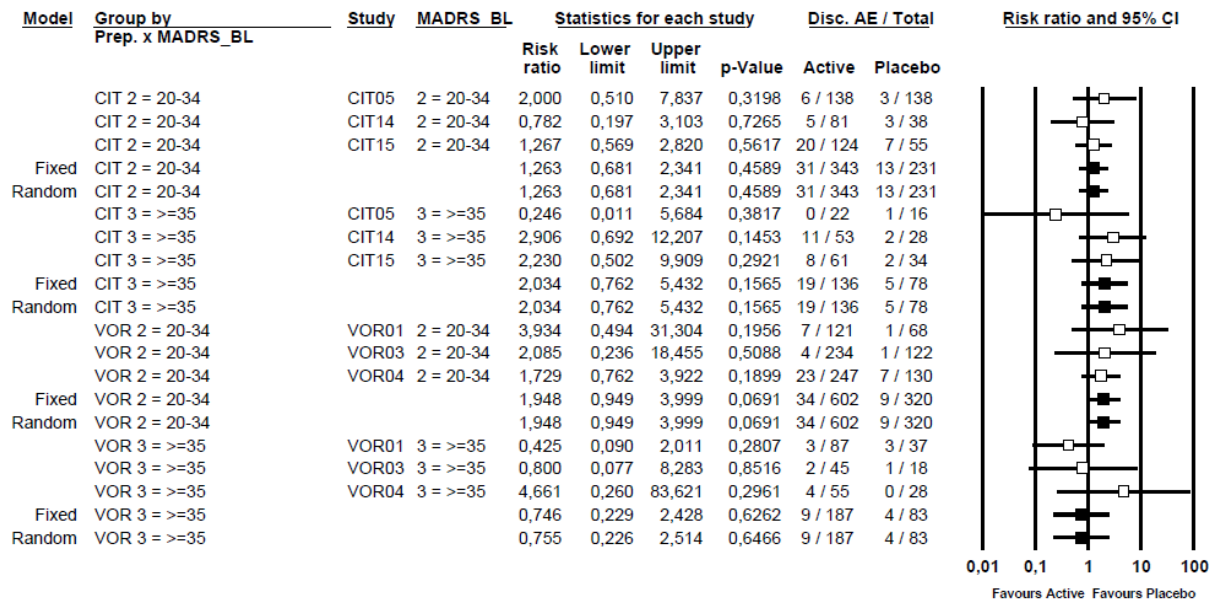


Abbildung 4-139: Indirekter Vergleich der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – patientenindividuelle Daten

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Tabelle 4-225: Ergebnis der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse aus dem indirekten Vergleich

Teilpopulation	Meta-Analyse Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert		Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Vortioxetin vs Placebo	Citalopram vs Placebo	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Mittelgradige MDE	1,948 [0,949; 3,999] p = 0,0691	1,263 [0,681; 2,341] p = 0,4589	1,543 [0,598; 3,980]	p = 0,3698
Schwere MDE	0,755 [0,226; 2,514] p = 0,6466	2,034 [0,762; 5,432] p = 0,1565	0,371 [0,078; 1,754]	p = 0,2109

KI: Konfidenzintervall

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamtschätzer Relatives Risiko (1,948; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p = 0,0691$). Der Gesamtschätzer Relatives Risiko (1,263; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo bei der mittelgradigen MDE ($p = 0,4589$). Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,543; *Random Effect Model*) des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram ($p = 0,3698$) für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse in der Teilpopulation mittelgradige MDE.

Für die Teilpopulation schwere MDE ergibt der Gesamtschätzer Relatives Risiko (0,755; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p = 0,6466$). Der Gesamtschätzer Relatives Risiko (2,034; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo bei der Behandlung der schweren MDE ($p = 0,1565$). Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,371; *Random Effect Model*) des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied von Vortioxetin gegenüber Citalopram ($p = 0,2109$) für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse in der Teilpopulation schwere MDE.

Sowohl bei der Behandlung von Patienten mit mittelgradiger MDE als auch bei der Behandlung von Patienten mit schwerer MDE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zwischen Vortioxetin und Citalopram.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Sensitivitätsanalysen berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der indirekten Vergleichsanalyse des Relativen Risikos bewerten zu können.

Tabelle 4-226: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse aus dem indirekten Vergleich

Gesamteffekt-schätzer Teilpopulation	Meta-Analyse Effektgröße + SE [95 % KI] p-Wert		Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Vortioxetin vs Placebo	Citalopram vs Placebo	Effektgröße [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio				
Mittelgradige MDE	2,043 ± nz [0,957; 4,361] p = 0,0650	1,304 ± nz [0,657; 2,591] p = 0,4478	1,566 [0,563; 4,355]	p = 0,3902
Schwere MDE	0,767 ± nz [0,211; 2,795] p = 0,6876	2,152 ± nz [0,703; 6,593] p = 0,1795	0,356 [0,064; 1,971]	p = 0,2370
Risikodifferenz				
Mittelgradige MDE	0,019 ± 0,011 [-0,002; 0,041] p = 0,0753	0,018 ± 0,019 [-0,018; 0,054] p = 0,3330	0,001 [-0,041; 0,044]	p = 0,9483
Schwere MDE	0,009 ± 0,039 [-0,067; 0,086] p = 0,8086	0,051 ± 0,054 [-0,055; 0,158] p = 0,3469	-0,042 [-0,173; 0,089]	p = 0,5324
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend				

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Teilpopulationen für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigen die Gesamteffektschätzer Odds Ratio und Risikodifferenz (*Random Effect Model*) des indirekten Vergleichs sowohl bei der mittelgradigen MDE (OR 1,566; RD 0,001) als auch bei der schweren MDE (OR 0,356; RD -0,042) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Vortioxetin und Citalopram (jeweils $p > 0,05$).

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigen die Sensitivitätsanalysen das Ergebnis des jeweiligen indirekten Vergleichs der Teilpopulation, der keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram in dem Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse der Meta-Analysen und dieses indirekten Vergleich sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland. Ebenso entsprach die Behandlung in den Citalopram-Studien dem Zulassungsstatus von Citalopram in Deutschland.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

4.3.2.1.3.1.8 Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-227: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Vortioxetin	Placebo	Citalopram
Vortioxetin				
3	305	•	•	
	11492A	•	•	
	13267A	•	•	
Citalopram				
4	Gastpar 2006		•	•
	99008*		•	•
	97205*		•	•
	99003		•	•
	99007*		•	•
	91206*		•	•
	89303		•	•
	89306		•	•
	29060/785*		•	•
*nur Darstellung der Einzelergebnisse, keine Verwendung im indirekten Vergleich, da keine europäische Studienpopulation				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

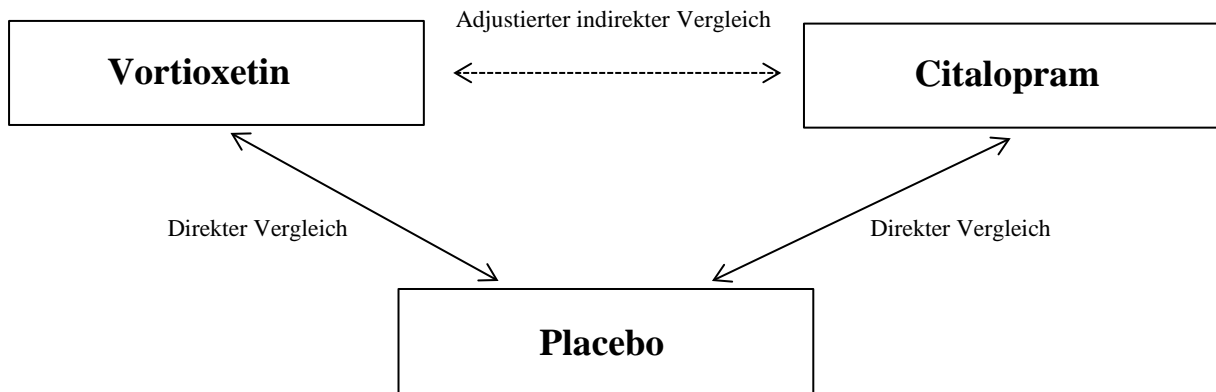


Abbildung 4-140: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram – Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-228: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
Vortioxetin	
305	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten UE ¹ (Definition: Auftreten eines UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 12.0, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
11492A	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten UE ¹ (Definition: Auftreten eines UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 10.0, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
13267A	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten UE ¹ (Definition: Auftreten eines UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 14.0, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
Citalopram	
Gastpar 2006	Anzahl Patienten mit mindestens einem UE. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
99008	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten UE (Definition: jedes nachteilige und unerwünschte Anzeichen, Symptom oder Erkrankung, das in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation steht, unabhängig davon, ob eine Verbindung mit der Studienmedikation besteht; Auftreten oder Intensitätszunahme des UE während der doppelblinden Behandlungsphase) Alle UE wurden mittels WHO Adverse Reaction Terminology Dictionary, Version 1998/04, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
97205	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten UE (Definition: Auftreten oder Intensitätszunahme des UE während der doppelblinden Behandlungsphase). Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
99003	Anzahl Patienten mit behandlungsbedingten UE (Definition: jedes unerwünschte Ereignis bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt in der klinischen Studie erhält, welches nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zu dieser Behandlung stehen muss; Auftreten oder Intensitätszunahme des UE nach der ersten Einnahme der doppelblinden Studienmedikation). Alle UE wurden mittels WHO Adverse Reaction Terminology Dictionary, Version 1998/04, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
99007	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten UE (Definition: jedes nachteilige und unerwünschte Anzeichen, Symptom oder Erkrankung, das in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation steht, unabhängig davon, ob eine Verbindung mit der Studienmedikation besteht; Auftreten oder Intensitätszunahme des UE während der doppelblinden Behandlungsphase) Alle UE wurden mittels WHO Adverse Reaction Terminology Dictionary, Version 1998/04, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
91206	Anzahl Patienten mit behandlungsbedingten UEs (Definition: jedes unerwünschte Ereignis oder Symptom, das während der Studie auftritt, unabhängig vom kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation; Auftreten oder Intensitätszunahme des UE mit oder nach der ersten Einnahme der Studienmedikation) Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
89303	Anzahl Patienten mit behandlungsbedingten UEs (Definition: jedes unerwünschte Ereignis, das während der Studie auftritt; Auftreten oder Intensitätszunahme des UE während der Behandlung)

	Der Studienbericht listet die Gesamtanzahl Patienten mit behandlungsbedingten UE für jeden Behandlungsarm nicht auf. Die Daten wurden auf Basis der vorliegenden patientenindividuellen Daten nachträglich für die Meta-Analyse berechnet.
89306	Anzahl Patienten mit behandlungsbedingten UEs (Definition: jedes unerwünschte Ereignis, das während der Studie auftritt; Auftreten oder Intensitätszunahme des UE während der Behandlung) Der Studienbericht listet die Gesamtanzahl Patienten mit behandlungsbedingten UE für jeden Behandlungsarm nicht auf. Die Daten wurden auf Basis der vorliegenden patientenindividuellen Daten nachträglich für die Meta-Analyse berechnet.
29060/785	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten UE (Definition: Auftreten des UE am oder nach dem ersten Behandlungstag, und vor oder am letzten Behandlungstag). Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
¹ Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte, medizinische Ereignis, das innerhalb einer klinischen Studie auftritt und welches nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zu der Behandlung innerhalb der klinischen Studie steht.	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.*

Tabelle 4-229: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Vortioxetin						
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11492A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
13267A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Citalopram						
Gastpar 2006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
99008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
97205	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
99003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
99007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
91206	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
89303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
89306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
29060/785	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Vortioxetin

Studie 305

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 305 als niedrig eingestuft.

Studie 11492A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des

Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 11492A als niedrig eingestuft.

Studie 13267A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 13267A als niedrig eingestuft.

Citalopram

Studie Gastpar 2006

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird für Studie Gastpar 2006 als niedrig eingestuft.

Studie 99008

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 99008 als niedrig eingestuft.

Studie 97205

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die endpunktübergreifende Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene erfolgte zwar mit hoch, jedoch werden die in Abschnitt 4.3.2.1.2.2 beschriebenen Unterschiede zwischen den Studienzentren hinsichtlich der Beurteilung der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte als nicht verzerrend für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der

Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird daher für Studie 97205 als niedrig eingestuft.

Studie 99003

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 99003 als niedrig eingestuft.

Studie 99007

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 99007 als niedrig eingestuft.

Studie 91206

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 91206 als niedrig eingestuft.

Studie 89303

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 89303 als niedrig eingestuft.

Studie 89306

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 89306 als niedrig eingestuft.

Studie 29060/785

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 29060/785 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-230: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Gesamtrate UE Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Vortioxetin			
305			
Vortioxetin 5 mg	140	79 (56,4)	na
Vortioxetin 10 mg	139	58 (41,7)	na
Placebo	140	59 (42,1)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	73 (67,6)	na
Vortioxetin 10 mg	100	74 (74,0)	na
Placebo	105	64 (61,0)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	86 (57,0)	na
Vortioxetin 20 mg	151	100 (66,2)	na
Placebo	158	80 (50,6)	
Citalopram			
Gastpar 2006			
Citalopram 20 mg	127 (ITT)	53 (41,7)	na
Placebo	130 (ITT)	46 (35,4)	
99008			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	123	100 (81,3)	na
Placebo	127	96 (75,6)	
97205			
Citalopram flexibel (10 - 40 mg)	87	71 (81,6)	na
Placebo	91	59 (64,8)	
99003			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	160	104 (65,0)	na
Placebo	154	92 (59,7)	
99007			

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Gesamtrate UE Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert			
Citalopram 40 mg	125	108 (86,4)	na			
Placebo	122	86 (70,5)				
91206						
Citalopram 10 mg	131 (ITT)	108 (na)	na			
Citalopram 20 mg	130 (ITT)	119 (na)	na			
Citalopram 40 mg	131 (ITT)	119 (na)	na			
Placebo	129 (ITT)	100 (na)				
89303						
Citalopram 20 mg	70 (APRS)	na *	na			
Citalopram 40 mg	64 (APRS)	na *	na			
Placebo	66 (APRS)	na *				
89306						
Citalopram 20 mg	88 (APRS)	na *	na			
Citalopram 40 mg	97 (APRS)	na *	na			
Placebo	89 (APRS)	na *				
29060/785						
Citalopram 20 mg	105 (ITT-Safety)	91 (86,7)	na			
Citalopram 40 mg	97 (ITT-Safety)	79 (81,4)	na			
Placebo	102 (ITT-Safety)	79 (77,5)				
Daten beruhen auf APTS, wenn nicht anders angegeben						
KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben						
* Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen war in der Quelle nicht angegeben und wurde aus den vorliegenden patientenindividuellen Daten im Rahmen der Meta-Analyse berechnet (siehe						
<u>Model</u>	<u>Group by</u> Subgroup within study	<u>Study</u> <u>MADRS_BI</u>	<u>Statistics for each study</u>	<u>AE / Total</u>	<u>Risk ratio and 95% CI</u>	
			Risk ratio Lower limit Upper limit p-Value	Citalopram Placebo		
	2 = 20-34	CIT05 2 = 20-34	1,099 0,911 1,325 0,3232	89 / 138 81 / 138		
	2 = 20-34	CIT14 2 = 20-34	0,938 0,773 1,138 0,5182	62 / 81 31 / 38		
	2 = 20-34	CIT15 2 = 20-34	0,956 0,818 1,117 0,5712	97 / 124 45 / 55		
Fixed	2 = 20-34		0,991 0,895 1,097 0,8628	248 / 343 157 / 231		
tandom	2 = 20-34		0,991 0,895 1,097 0,8628	248 / 343 157 / 231		
	3 = >=35	CIT05 3 = >=35	0,992 0,641 1,535 0,9703	15 / 22 11 / 16		
	3 = >=35	CIT14 3 = >=35	1,013 0,842 1,217 0,8941	46 / 53 24 / 28		
	3 = >=35	CIT15 3 = >=35	1,204 0,965 1,502 0,0998	54 / 61 25 / 34		
Fixed	3 = >=35		1,078 0,942 1,233 0,2766	115 / 136 60 / 78		
tandom	3 = >=35		1,078 0,942 1,233 0,2766	115 / 136 60 / 78		
						0,5 1 2
						Favours Active Favours Placebo

Abbildung 4-144)

Quellen: Takeda 2010b, Lundbeck 2008, Lundbeck 2012, Gastpar et al. 2006, Forest 2000, Forest 2005a, Lundbeck 2001, Forest 2001, Lundbeck 1994, GlaxoSmithKline 2001

Der Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse, ermittelt anhand der Anzahl Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der Studie auftrat, wurde in allen 3 für den indirekten Vergleich relevanten Vortioxetin-Studien ausgewertet. In den Studienunterlagen wurde dieser Endpunkt vornehmlich deskriptiv dargestellt, eine Auswertung des Relativen Risikos erfolgte nicht. Die Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse lag für Vortioxetin in den Studien zwischen 41,7 % und 74,0 % und für Placebo zwischen 42,1 % und 61,0 %. In der Studie 305 war die Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse zwischen dem Behandlungsarm Vortioxetin 10mg/d und dem Placebo-Arm vergleichbar. In den Studien 11492A, 13267A und in dem Behandlungsarm Vortioxetin 5mg/d der Studie 305 war die Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse unter Vortioxetin höher als unter Placebo.

Der Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse, ermittelt anhand der Anzahl Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der Studie auftrat, wurde in 7 der 10 Citalopram-Studien dargestellt. In den Studienunterlagen wurde dieser Endpunkt vornehmlich deskriptiv dargestellt, eine Auswertung des Relativen Risikos erfolgte nicht. Die Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse lag für Citalopram in den Studien zwischen 41,7 % und 91,6 % und für Placebo zwischen 35,4 % und 77,5 %. In allen Studien war die Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse unter Citalopram höher als unter Placebo. Für die Studien 89303 und 89306 war die Gesamtanzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen für jeden Behandlungsarm in den Studienberichten nicht angegeben und wurde aus den vorliegenden patientenindividuellen Daten im Rahmen der Meta-Analyse nachträglich berechnet

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analyse Vortioxetin versus Placebo

Die europäischen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor

($I^2=0,0\%$, $p = 0,9228$). Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

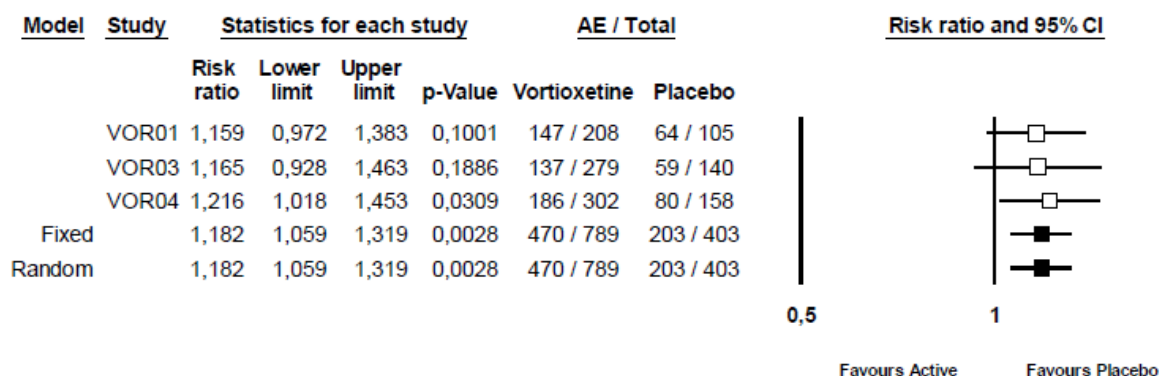


Abbildung 4-141: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,9228$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,182; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse zeigt bei homogener Datenlage ein statistisch signifikant höheren Anteil Patienten mit einem unerwünschten Ereignis unter Vortioxetin im Vergleich zu Placebo ($p = 0,0028$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-231: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,8256	1,469 \pm nz	[1,150; 1,876]	0,0021
Risikodifferenz	0,0 %	0,8485	0,092 \pm 0,030	[0,034; 0,151]	0,0021

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage ein statistisch signifikant

höheren Anteil Patienten mit einem unerwünschten Ereignissen unter Vortioxetin im Vergleich zu Placebo (OR 1,469, $p = 0,0021$; RD 0,092, $p = 0,0021$; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die statistisch signifikant höhere Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse unter Vortioxetin im Vergleich zu Placebo.

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

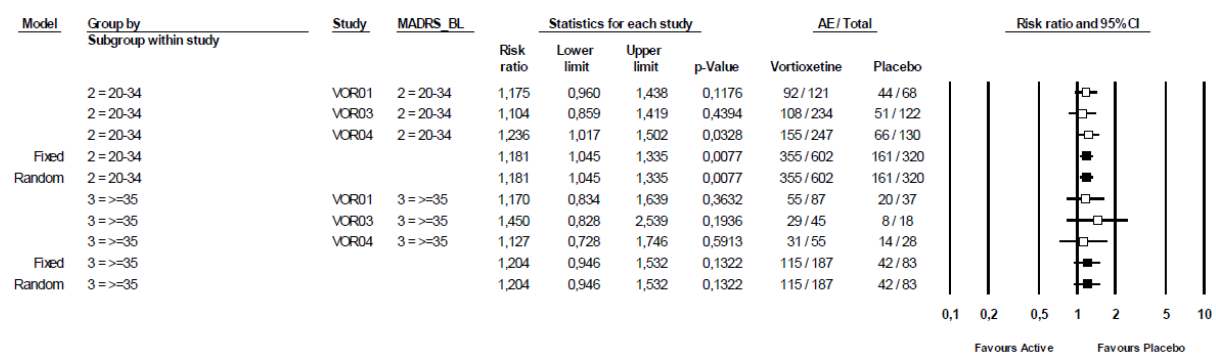


Abbildung 4-142: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,7829$; schwere MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,7639$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,181; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage unter Vortioxetin einen statistisch signifikant höheren Anteil Patienten, die das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses berichteten, als unter Placebo ($p = 0,0077$) (Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse). Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,204; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p = 0,1322$) in dem Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Sensitivitätsanalysen meta-analytisch berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der Analyse des Relativen Risikos bewerten zu können.

Tabelle 4-232: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamteffekt- schätzer Teilpopulation	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,5154	1,458 ± nz	[1,103; 1,926]	0,0080
schwere MDE	0,0 %	0,7324	1,546 ± nz	[0,916; 2,609]	0,1026
Risikodifferenz					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,5686	0,090 ± 0,034	[0,024; 0,156]	0,0076
schwere MDE	0,0 %	0,7315	0,107 ± 0,065	[-0,021; 0,235]	0,1004
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu der Teilpopulation mittelgradige MDE zeigen die Gesamteffektschätzer Odds Ratio (1,458; *Random Effect Model*) und Risikodifferenz (0,090; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage jeweils unter Vortioxetin einen statistisch signifikant höheren Anteil an Patienten, die das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses berichteten, als unter Placebo (OR p = 0,0080; RR p = 0,0076) (Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Hauptanalyse in der Teilpopulation mittelgradige MDE.

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu der Teilpopulation schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse zeigen die Gesamteffektschätzer Odds Ratio (1,546; *Random Effect Model*) und Risikodifferenz (0,107; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (OR p = 0,1026; RD p = 0,1004). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Hauptanalyse in der Teilpopulation schwere MDE.

Ergebnisse der Meta-Analyse Citalopram versus Placebo

Die europäischen Citalopram-Studien Gastpar 2006 und 99003 sind aufgrund des Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor (I²=0,0 %, p = 0,5823). Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

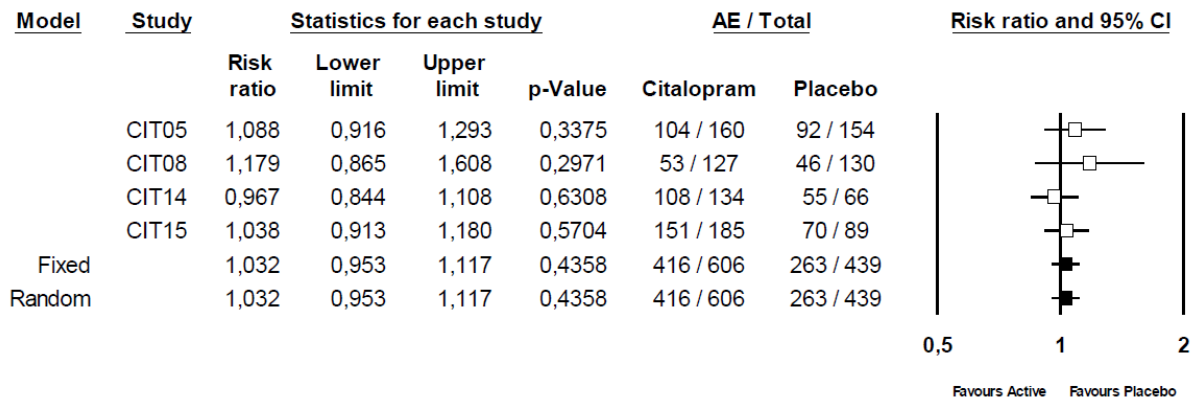


Abbildung 4-143: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation
 Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,5823$; [CIT05 = 99003, CIT08 = Gastpar 2006]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,032; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo ($p = 0,4358$) in dem Anteil Patienten, bei denen ein unerwünschtes Ereignis auftrat (Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-233: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Gesamteffektschätzer	Heterogenität		Effektstärke (Random Effect Model)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,7997	1,195 ± nz	[0,904; 1,578]	0,2106
Risikodifferenz	0,0 %	0,6866	0,029 ± 0,028	[-0,025; 0,084]	0,2946

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (OR 1,195, p = 0,2106; RD 0,029, p = 0,2946; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo im Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse zeigt.

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten. Da für die Citalopram-Studie Gastpar 2006 keine patientenindividuellen Daten zur Verfügung standen, konnte diese Studie nicht in die Auswertung der Teilpopulationen einfließen.

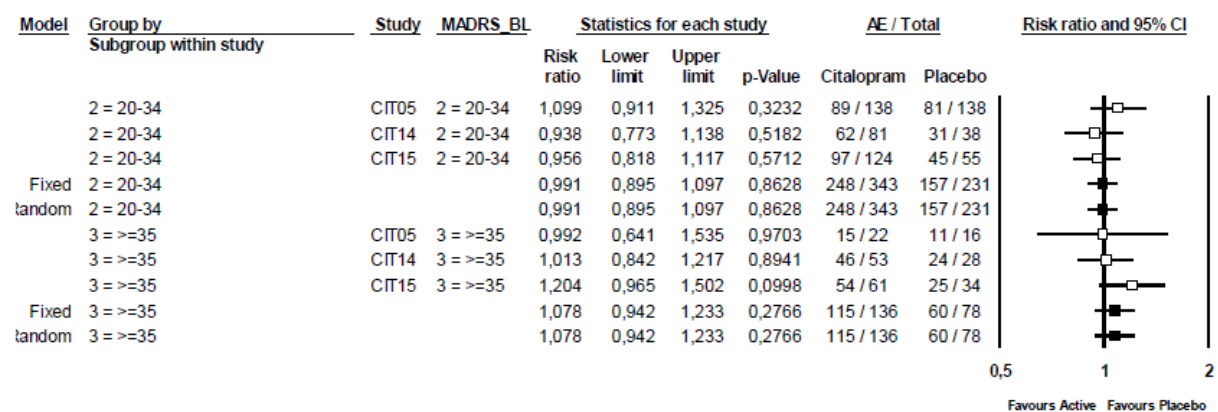


Abbildung 4-144: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,4308$; schwere MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,4619$

[CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,991; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo ($p = 0,8628$) in dem Anteil der Patienten, bei denen ein unerwünschtes Ereignis auftrat (Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse). Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,078; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo ($p = 0,2766$) in dem Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Sensitivitätsanalysen meta-analytisch berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der Analyse des Relativen Risikos bewerten zu können.

Tabelle 4-234: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo

Gesamteffekt- schätzer Teilpopulation	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,4528	1,055 \pm nz	[0,720; 1,547]	0,7834
schwere MDE	0,0 %	0,4107	1,588 \pm nz	[0,772; 3,265]	0,2090
Risikodifferenz					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,4251	0,000 \pm 0,038	[-0,074; 0,074]	1,0000
schwere MDE	0,0 %	0,4403	0,065 \pm 0,055	[-0,042; 0,173]	0,2332
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Teilpopulationen für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse zeigen die Gesamteffektschätzer Odds Ratio und Risikodifferenz (*Random Effect Model*) bei homogener Datenlage sowohl bei der mittelgradigen MDE (OR 1,055; RD 0,000) als auch bei der schweren MDE (OR 1,588; RD 0,065) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Citalopram und Placebo (jeweils $p > 0,05$).

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigen die Sensitivitätsanalysen das Ergebnis der jeweiligen Hauptanalyse der Teilpopulation, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in dem Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse zeigt.

Ergebnis des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram

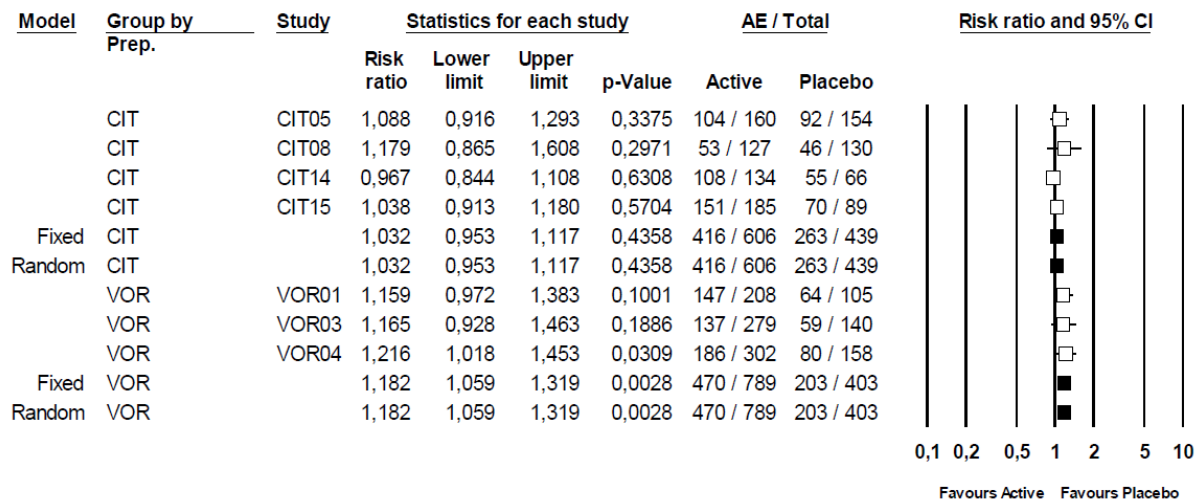


Abbildung 4-145: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT08 = Gastpar 2006]

Tabelle 4-235: Ergebnis für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	1,182	p = 0,0028 [1,059; 1,319]	0,0 % p = 0,9228	1,145 [1,000; 1,312]	p = 0,0493
Citalopram vs Placebo	1,032	p = 0,4358 [0,953; 1,117]	0,0 % p = 0,5823		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,182 [1,059; 1,319]; $p = 0,0028$) bei homogener Datenlage ($I^2=0,0\%$, $p = 0,9228$). Der Gesamtschätzer Relatives Risiko der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,032 [0,953; 1,117]; $p = 0,4358$) bei homogener Datenlage ($I^2=0,0\%$, $p = 0,5823$).

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,145 [1,000; 1,312]; $p = 0,0493$) zum Vorteil von Citalopram für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin ist der Anteil der Patienten, bei denen ein unerwünschtes Ereignis auftritt, statistisch signifikant höher als bei der Behandlung mit Citalopram (Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-236: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Hetero-genität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Effektgröße± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Effektgröße ± SE [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio					
Vortioxetin vs Placebo	1,469 ± nz	p = 0,0021 [1,150; 1,876]	0,0 % p = 0,8256	1,230 [0,849; 1,781]	p = 0,2742
Citalopram vs Placebo	1,195 ± nz	p = 0,2106 [0,904; 1,578]	0,0 % p = 0,7997		
Risikodifferenz					
Vortioxetin vs Placebo	0,092 ± 0,030	p = 0,0021 [0,034; 0,151]	0,0 % p = 0,8485	0,063 [-0,017; 0,144]	p = 0,1231
Citalopram vs Placebo	0,029 ± 0,028	p = 0,2946 [-0,025; 0,084]	0,0 % p = 0,6866		
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage im indirekten Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (OR 1,230, p = 0,2742; RD 0,063, p = 0,1231; *Random Effect Model*).

Die Ergebnisse der durchgeführten Sensitivitätsanalysen und der Primäranalyse weisen in die gleiche Richtung, wobei die Primäranalyse Relatives Risiko einen statistisch signifikanten Vorteil für Citalopram bei der Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen zeigt und die Sensitivitätsanalysen Odds Ratio und Risikodifferenz hier keine statistische Signifikanz erreichen.

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Der indirekte Vergleich für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse wurde zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation auch für die Teilpopulationen mit

mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten. Da für die Citalopram-Studie Gastpar 2006 keine patientenindividuellen Daten zur Verfügung standen, konnte diese Studie nicht in die Auswertung der Teilpopulationen einfließen.

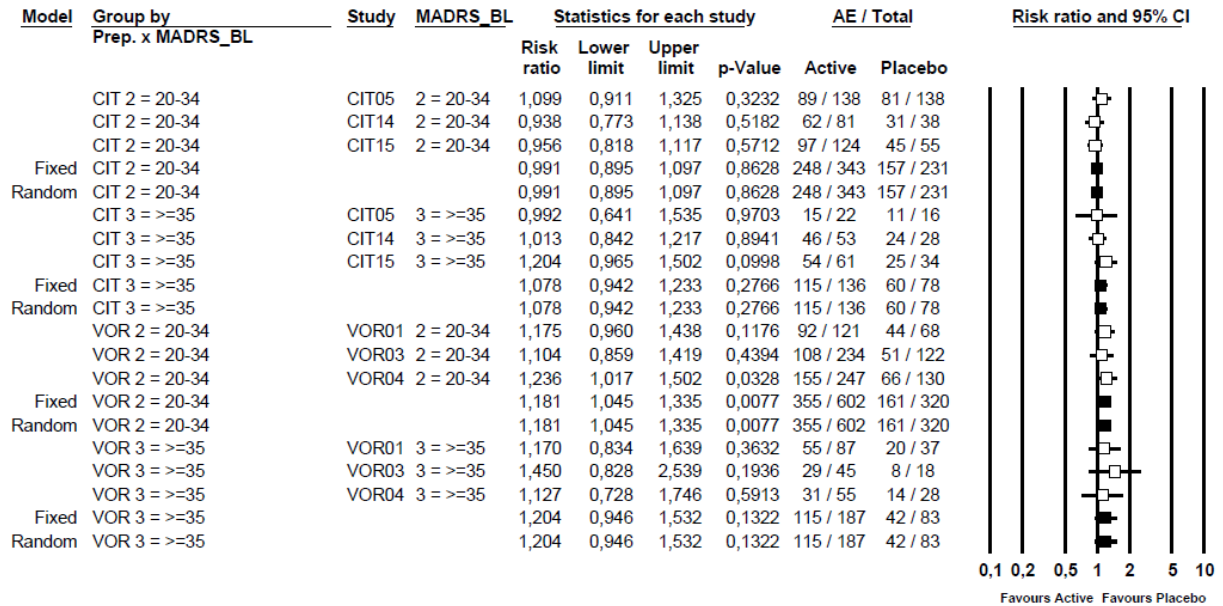


Abbildung 4-146: Indirekter Vergleich der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – patientenindividuelle Daten [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥35]

Tabelle 4-237: Ergebnis der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse aus dem indirekten Vergleich

Teilpopulation	Meta-Analyse Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert		Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Vortioxetin vs Placebo	Citalopram vs Placebo	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Mittelgradige MDE	1,181 [1,045; 1,335] p = 0,0077	0,991 [0,895; 1,097] p = 0,8628	1,192 [1,017; 1,397]	p = 0,0306
Schwere MDE	1,204 [0,946; 1,532] p = 0,1322	1,078 [0,942; 1,233] p = 0,2766	1,117 [0,847; 1,472]	p = 0,4327

KI: Konfidenzintervall

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamtschätzer Relatives Risiko (1,181; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo ein statistisch signifikant höheren Anteil an Patienten, die das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses berichteten, unter Vortioxetin als unter Placebo ($p = 0,0077$). Der Gesamtschätzer Relatives Risiko (0,991; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo bei der mittelgradigen MDE im Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse ($p = 0,8628$). Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,192; *Random Effect Model*) des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt ein statistisch signifikant höheren Anteil an Patienten, die das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses berichten, unter Vortioxetin ($p = 0,0306$) in der Teilpopulation mittelgradige MDE (Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse).

Für die Teilpopulation schwere MDE ergibt der Gesamtschätzer Relatives Risiko (1,204; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p = 0,1322$). Der Gesamtschätzer Relatives Risiko (1,078; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo bei der Behandlung der schweren MDE ($p = 0,2766$). Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,117; *Random Effect Model*) des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram ($p = 0,4327$) für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse in der Teilpopulation schwere MDE.

Bei der Behandlung der mittelgradigen MDE berichten unter Vortioxetin statistisch signifikant mehr Patienten von dem Auftreten eines unerwünschten Ereignisses als unter Citalopram. Bei der Behandlung von Patienten mit schwerer MDE ist die Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse zwischen Vortioxetin und Citalopram vergleichbar.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Sensitivitätsanalysen berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der indirekten Vergleichsanalyse des Relativen Risikos bewerten zu können.

Tabelle 4-238: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse aus dem indirekten Vergleich

Gesamteffekt-schätzer Teilpopulation	Meta-Analyse Effektgröße + SE [95 % KI] p-Wert		Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Vortioxetin vs Placebo	Citalopram vs Placebo	Δ Effektgröße [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio				
Mittelgradige MDE	1,458 ± nz [1,103; 1,926] p = 0,0080	1,055 ± nz [0,720; 1,547] p = 0,7834	1,382 [0,861; 2,217]	p = 0,1806
Schwere MDE	1,546 ± nz [0,916; 2,609] p = 0,1026	1,588 ± nz [0,772; 3,265] p = 0,2090	0,974 [0,400; 2,373]	p = 0,9535
Risikodifferenz				
Mittelgradige MDE	0,090 ± 0,034 [0,024; 0,156] p = 0,0076	0,000 ± 0,038 [-0,074; 0,074] p=1,000	0,090 [-0,009; 0,189]	p = 0,0756
Schwere MDE	0,107 ± 0,065 [-0,021; 0,235] p = 0,1004	0,065 ± 0,055 [-0,042; 0,173] p = 0,2332	0,042 [-0,125; 0,209]	p = 0,6243
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall				

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Teilpopulationen für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse zeigen die Gesamteffektschätzer Odds Ratio und Risikodifferenz (*Random Effect Model*) des indirekten Vergleichs sowohl bei der mittelgradigen MDE (OR 1,382; RD 0,090) als auch bei der schweren MDE (OR 0,974; RD

0,042) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Vortioxetin und Citalopram (jeweils $p > 0,05$).

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE weisen die Ergebnisse der durchgeführten Sensitivitätsanalysen und der Hauptanalyse in die gleiche Richtung, wobei die Hauptanalyse Relatives Risiko einen statistisch signifikanten Vorteil für Citalopram bei der Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen zeigt und die Sensitivitätsanalysen Odds Ratio und Risikodifferenz hier einen numerischen Vorteil für Citalopram zeigen. Für die Teilpopulation schwere MDE bestätigen die durchgeführten Sensitivitätsanalysen das Ergebnis der Hauptanalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram im Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse zeigt.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse der Meta-Analysen und dieses indirekten Vergleich sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland. Ebenso entsprach die Behandlung in den Citalopram-Studien dem Zulassungsstatus von Citalopram in Deutschland.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.1.9 Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-239: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Vortioxetin	Placebo	Citalopram
Vortioxetin				
3	305	•	•	
	11492A	•	•	
	13267A	•	•	
Citalopram				
4	Gastpar 2006		•	•
	99008*		•	•
	97205*		•	•
	99003		•	•
	99007*		•	•
	91206*		•	•
	89303		•	•
	89306		•	•
	29060/785*		•	•
*nur Darstellung der Einzelergebnisse, keine Verwendung im indirekten Vergleich, da keine europäische Studienpopulation				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

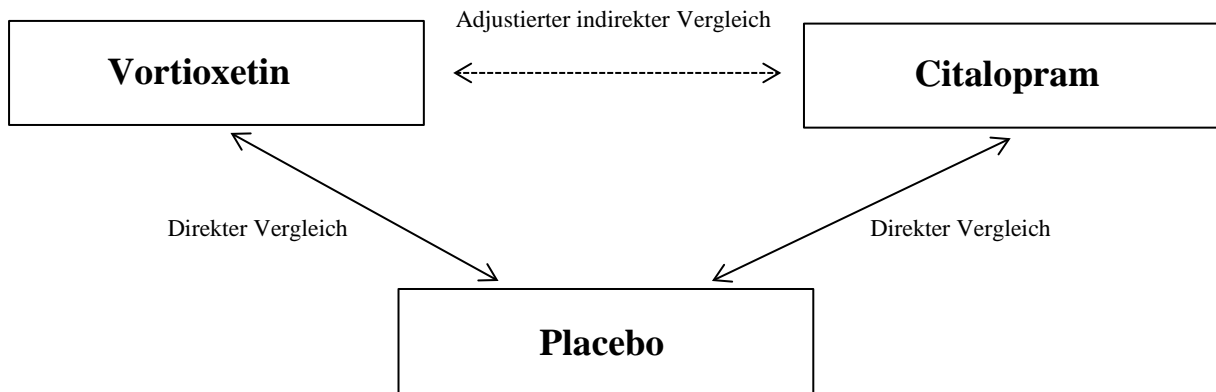


Abbildung 4-147: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram – Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-240: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
Vortioxetin	
305	<p>Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten oder Intensitätszunahme des SUE ab der ersten Einnahme der doppelblinden Studienmedikation bis zu 30 Tage nach dauerhaftem Beenden der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation)</p> <p>Alle SUE wurden mittels MedDRA, Version 12.0, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.</p> <p>Definition SUE: jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung / Invalidität führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen; oder Suizidversuch, suizidaler Vorsatz mit eindeutigem Plan, Selbstverletzung mit suizidalem Vorsatz; oder spontaner oder therapeutisch gewählter Schwangerschaftsabbruch bei Patientinnen, die fälschlicherweise in die Studie eingeschlossen wurden; oder ein Ereignis, das in der Takeda Medically Significant List aufgeführt ist, d.h. Akutes Versagen der Atmung/akutes respiratorisches Distresssyndrom, Kammerflimmern, Torsade de pointes, maligne Hypertonie, Krampfanfälle, Agranulozytose, aplastische Anämie, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrom, Lebernekrose, akutes Leberversagen, anaphylactischer Schock, akutes Nierenversagen, pulmonale Hypertonie, Lungenfibrose, Verdacht auf oder bestätigter Endotoxin-Schock, Verdacht auf oder bestätigte Übertragung von Krankheitserregern durch das Produkt).</p>
11492A	<p>Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten des SUE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation)</p> <p>Alle SUE wurden mittels MedDRA, Version 10.0, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.</p> <p>Definition SUE: jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung / Invalidität führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen).</p>
13267A	<p>Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten des SUE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation)</p> <p>Alle SUE wurden mittels MedDRA, Version 14.0, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.</p> <p>Definition SUE: jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung / Invalidität führt, das eine angeborene Anomalie</p>

	/ Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen).
Citalopram	
Gastpar 2006	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
99008	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten des SUE mit oder nach Beginn der Einnahme der Studienmedikation bis zu 30 Tagen nach der letzten Einnahme der Medikation) Alle SUE wurden mittels WHO Adverse Reaction Terminology Dictionary, Version 1998/04, kodiert. Die Auswertung der SUE erfolgte deskriptiv. Definition SUE: jedes unerwünschte Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist, das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung / Invalidität führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen).
97205	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten des SUE mit oder nach Beginn der Einnahme der Studienmedikation bis zu 30 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation) Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
99003	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten des SUE nach Beginn der Einnahme der Studienmedikation im Rahmen der klinischen Studie) Alle SUE wurden mittels MedDRA kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv. Definition SUE: jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung / Invalidität führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen).
99007	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten des SUE mit oder nach Beginn der Einnahme der Studienmedikation bis zu 30 Tagen nach der letzten Einnahme der Medikation) Alle SUE wurden mittels WHO Adverse Reaction Terminology Dictionary, Version 1998/04, kodiert. Die Auswertung der SUE erfolgte deskriptiv. Definition SUE: jedes unerwünschte Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist, das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung / Invalidität führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen).
91206	Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten des SUE mit oder nach der ersten Einnahme der Studienmedikation)

	<p>Die Auswertung erfolgte deskriptiv.</p> <p>Definition SUE: jedes unerwünschte Ereignis, das unerwartet ist, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist, oder das zu dauerhafter Behinderung führt und das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, oder das eine angeborene Anomalie, Krebs oder versuchter Selbstmord inklusive Überdosierung ist.</p>
89303	<p>Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten des SUE während der doppelblinden Behandlungsphase oder der darauffolgenden Woche)</p> <p>Die Auswertung erfolgte deskriptiv.</p> <p>Definition SUE: jedes Ereignis, das lebensbedrohlich ist, das zu dauerhafter Behinderung führt, das einen Krankenhausaufenthalt verursacht oder verlängert, oder das eine Überdosierung, eine angeborene Anomalie, Krebs oder ein Todesfall ist.</p>
89306	<p>Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten des SUE während der Studie oder innerhalb einer angemessenen Zeit nach Behandlung)</p> <p>Die Auswertung erfolgte deskriptiv.</p> <p>Definition SUE: jedes Ereignis, das lebensbedrohlich ist, das zu dauerhafter Behinderung führt, das einen Krankenhausaufenthalt verursacht oder verlängert, oder das eine Überdosierung, eine angeborene Anomalie, Krebs oder ein Todesfall ist.</p>
29060/785	<p>Anzahl Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten SUE (Definition: Auftreten des SUE ab dem ersten Tag der Behandlung bis zu 30 Tagen nach Ende der Behandlung)</p> <p>Die Auswertung erfolgte deskriptiv.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.*

Tabelle 4-241: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Vortioxetin						
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11492A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
13267A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Citalopram						
Gastpar 2006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
99008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
97205	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
99003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
99007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
91206	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
89303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
89306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
29060/785	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Vortioxetin

Studie 305

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 305 als niedrig eingestuft.

Studie 11492A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen

(endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 11492A als niedrig eingestuft.

Studie 13267A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 13267A als niedrig eingestuft.

Citalopram

Studie Gastpar 2006

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie Gastpar 2006 als niedrig eingestuft.

Studie 99008

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 99008 als niedrig eingestuft.

Studie 97205

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die endpunktübergreifende Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene erfolgte zwar mit hoch, jedoch werden die in Abschnitt 4.3.2.1.2.2 beschriebenen Unterschiede zwischen den Studienzentren hinsichtlich der Beurteilung der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte als nicht verzerrend für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird daher für Studie 97205 als niedrig eingestuft.

Studie 99003

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 99003 als niedrig eingestuft.

Studie 99007

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 99007 als niedrig eingestuft.

Studie 91206

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 91206 als niedrig eingestuft.

Studie 89303

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 89303 als niedrig eingestuft.

Studie 89306

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 89306 als niedrig eingestuft.

Studie 29060/785

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird für Studie 29060/785 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-242: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Gesamtrate SUE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Vortioxetin			
305			
Vortioxetin 5 mg	140	1 (0,7)	na
Vortioxetin 10 mg	139	2 (1,4)	na
Placebo	140	2 (1,4)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	0 (0,0)	na
Vortioxetin 10 mg	100	2 (2,0)	na
Placebo	105	0 (0,0)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	0 (0,0)	na
Vortioxetin 20 mg	151	1 (0,7)	na
Placebo	158	0 (0,0)	
Citalopram			
Gastpar 2006			
Citalopram 20 mg	127	2 (na)	na
Placebo	130	4 (na)	
99008			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	123	1 (0,8)	na
Placebo	127	0	
97205			
Citalopram flexibel (10 - 40 mg)	87	4 (4,6)	na
Placebo	91	2 (2,2)	
99003			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	160	1 (na)	na
Placebo	154	1 (na)	
99007			
Citalopram 40 mg	125	2 (na)	na

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Gesamtrate SUE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Placebo	122	2 (na)	
91206			
Citalopram 10 mg	131 (ITT)	2 (na)	na
Citalopram 20 mg	130 (ITT)	0 (na)	na
Citalopram 40 mg	131 (ITT)	2 (na)	na
Placebo	129 (ITT)	1 (na)	
89303			
Citalopram 20 mg	70	4 (na)	na
Citalopram 40 mg	64	3 (na)	na
Placebo	66	2 (na)	
89306			
Citalopram 20 mg	88	6 (na)	na
Citalopram 40 mg	97	3 (na)	na
Placebo	89	5 (na)	
29060/785			
Citalopram 20 mg	105 (ITT-Safety)	6 (5,7) (nicht tödlich), 0 (tödlich)	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT-Safety)	2 (2,1) (nicht tödlich), 0 (tödlich)	na
Placebo	102 (ITT-Safety)	6 (5,9) (nicht tödlich), 1 (1,0) (tödlich [Suizid])	
Daten beruhen auf APRS (Studien 89303, 89306) bzw. APTS (Studien 305, 11492A, 13267A, Gastpar 2006, 99008, 97205, 99003, 99007), wenn nicht anders angegeben			
KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben			
Quellen: Takeda 2010b, Lundbeck 2008, Lundbeck 2012, Gastpar et al. 2006, Forest 2000, Forest 2005a, Lundbeck 2001, Forest 2001, Lundbeck 1994, Lundbeck 1993a, Lundbeck 1993b, GlaxoSmithKline 2001			

Der Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse, ermittelt anhand der Anzahl Patienten, bei denen mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis im Verlauf der Studie auftrat, wurde in allen 3 für den indirekten Vergleich relevanten Vortioxetin-Studien ausgewertet. In den Studienunterlagen wurde dieser Endpunkt vornehmlich deskriptiv dargestellt, eine Auswertung des Relativen Risikos erfolgte nicht. Die Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse lag für Vortioxetin in den Studien zwischen 0,0 % und 2,0 % und für Placebo zwischen 0,0 % und 1,4 %. In allen 3 Vortioxetin-Studien trat kein Todesfall im Rahmen der Behandlung in der Studie auf.

Der Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse, ermittelt anhand der Anzahl Patienten, bei denen mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis im Verlauf der Studie auftrat, wurde in 9 der 10 identifizierten Citalopram-Studien dargestellt. In den Studienunterlagen wurde dieser Endpunkt vornehmlich deskriptiv dargestellt, eine Auswertung des Relative Risikos erfolgte nicht. Die Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse lag für Citalopram in den Studien zwischen 0 % und 6,8 % und für Placebo zwischen 0 % und 6,9 %. In 8 Citalopram-Studien trat kein Todesfall im Rahmen der Behandlung in der Studie auf. In Studie 29060/785 wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis mit tödlichem Ausgang berichtet. Bei diesem fatalen SUE im Behandlungsarm Placebo handelt es sich um einen Suizid, der als nicht mit der Behandlung im Zusammenhang stehend eingestuft wurde.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analyse Vortioxetin versus Placebo

Die europäischen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($I^2=0,0\%$, $p=0,7728$). Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

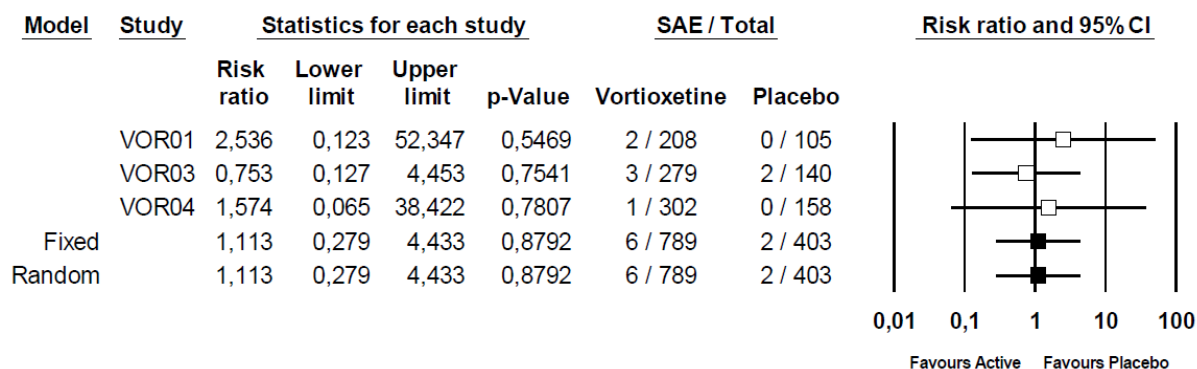


Abbildung 4-148: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
 Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p=0,7728$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,113; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p=0,8792$) für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-243: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffektschätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,7727	1,117 \pm nz	[0,277; 4,509]	0,8767
Risikodifferenz	0,0 %	0,6949	0,004 \pm 0,005	[-0,006; 0,013]	0,4449

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage kein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Vortioxetin im Vergleich zu Placebo (OR 1,117, $p=0,8767$; RD 0,004, $p=0,4449$; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse zeigt.

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten.

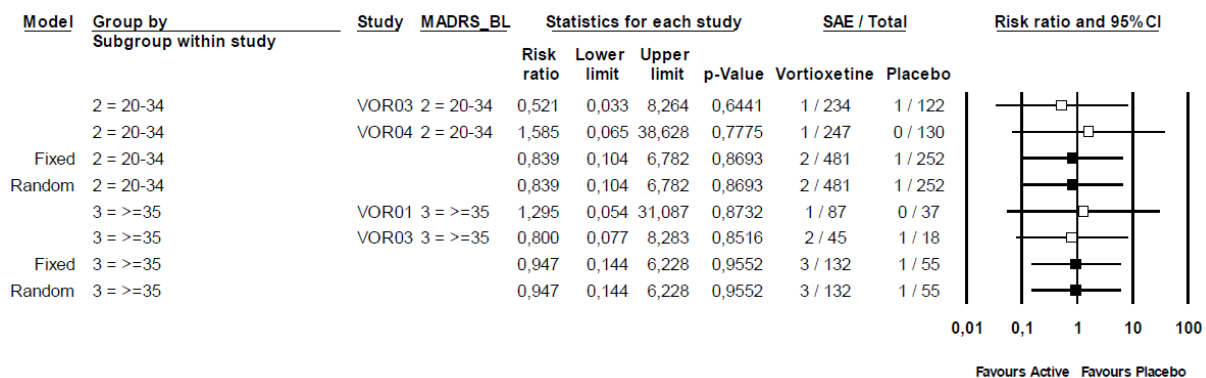


Abbildung 4-149: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=0,0\%$, $p=0,6059$; schwere MDE - $I^2=0,0\%$, $p=0,8107$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; 11492A bei mittelgradiger MDE und 13267A bei schwerer MDE nicht dargestellt, da in keinem der Behandlungsarme ein SAE aufgetreten ist und die verwendete Software den Kompletzwert Null nicht verarbeiten kann; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,839; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil der Patienten, bei denen ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftrat ($p=0,8693$) (Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse).

Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,947; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p=0,9552$) in dem Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Sensitivitätsanalysen meta-analytisch berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der Analyse des Relativen Risikos bewerten zu können.

Tabelle 4-244: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamteffekt-schätzer Teilpopulation	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,6058	0,839 ± nz	[0,103; 6,858]	0,8698
schwere MDE	0,0 %	0,8101	0,950 ± nz	[0,134; 6,733]	0,9591
Risikodifferenz					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,7922	0,001 ± 0,005	[-0,009; 0,011]	0,8784
schwere MDE	0,0 %	0,9141	0,005 ± 0,017	[-0,028; 0,039]	0,7512
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Teilpopulationen für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse zeigen die Gesamteffektschätzer Odds Ratio und Risikodifferenz (*Random Effect Model*) bei homogener Datenlage sowohl bei der mittelgradigen MDE (OR 0,839; RD 0,001) als auch bei der schweren MDE (OR 0,950; RD 0,005) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Vortioxetin und Placebo (jeweils $p > 0,05$).

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigen die Sensitivitätsanalysen das Ergebnis der jeweiligen Hauptanalyse der Teilpopulation, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse zeigt.

Ergebnisse der Meta-Analyse Citalopram versus Placebo

Die europäischen Citalopram-Studien Gastpar 2006, 99003, 89303 und 89306 sind aufgrund des Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor (Relatives Risiko $I^2=0,0\%$, $p = 0,7729$). Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

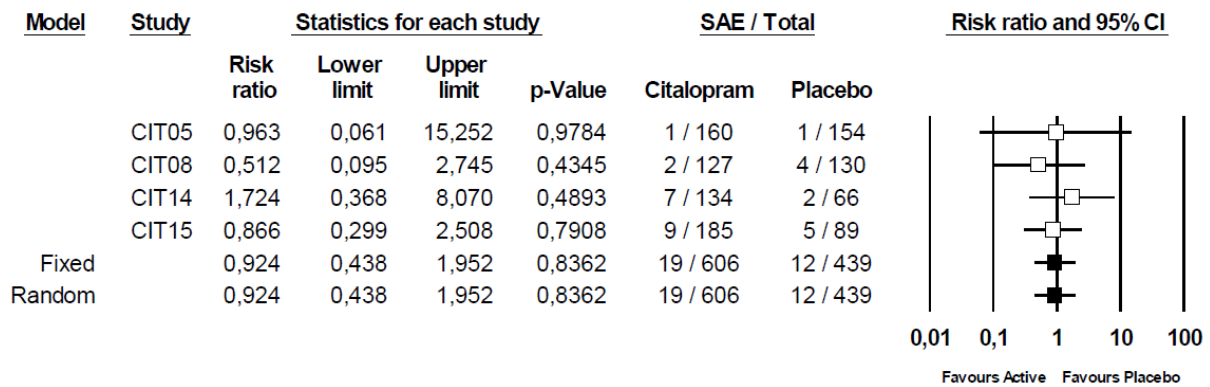


Abbildung 4-150: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,7729$; [CIT05 = 99003, CIT08 = Gastpar 2006, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,924; *Random Effect Model*) zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo ($p = 0,8362$) in dem Anteil Patienten, bei denen ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftrat (Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-245: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (Random Effect Model)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,7713	0,921 ± nz	[0,423; 2,005]	0,8352
Risikodifferenz	0,0 %	0,7394	-0,002 ± 0,008	[-0,016; 0,013]	0,8346

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (OR 0,921, p = 0,8352; RD -0,002, p = 0,8346; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo im Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse zeigt.

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation wurde der Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten. Da für die Citalopram-Studie Gastpar 2006 keine patientenindividuellen Daten zur Verfügung standen, konnte diese Studie nicht in die Auswertung der Teilpopulationen einfließen.

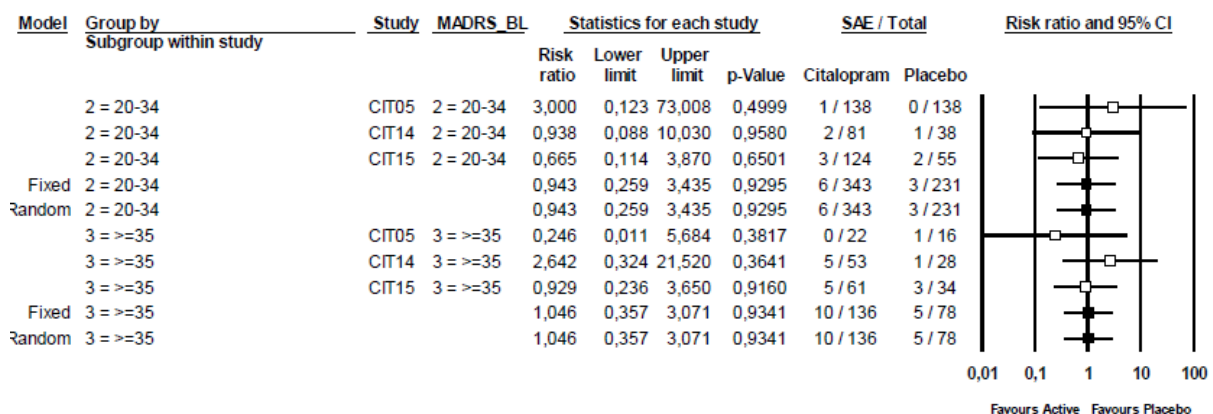


Abbildung 4-151: Meta-Analyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – patientenindividuelle Daten

Heterogenität: mittelgradige MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,7205$; schwere MDE - $I^2=0,0\%$, $p = 0,4508$

[CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,943; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo ($p = 0,9295$) in dem Anteil der Patienten, bei denen ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftrat (Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse).

Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,046; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo ($p = 0,9341$) in dem Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Sensitivitätsanalysen meta-analytisch berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der Analyse des Relativen Risikos bewerten zu können.

Tabelle 4-246: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo

Gesamteffekt-schätzer Teilpopulation	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,7198	0,947 \pm nz	[0,252; 3,568]	0,9363
schwere MDE	0,0 %	0,4420	1,055 \pm nz	[0,332; 3,356]	0,9276
Risikodifferenz					
mittelgradige MDE	0,0 %	0,7993	0,005 \pm 0,009	[-0,013; 0,022]	0,6202
schwere MDE	0,0 %	0,3996	0,010 \pm 0,035	[-0,059; 0,079]	0,7825
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Teilpopulationen für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse zeigen die Gesamteffektschätzer Odds Ratio und Risikodifferenz (*Random Effect Model*) bei homogener Datenlage sowohl bei der mittelgradigen MDE (OR 0,947; RD 0,005) als auch bei der schweren MDE (OR 1,055; RD 0,010) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Citalopram und Placebo (jeweils $p > 0,05$).

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigen die Sensitivitätsanalysen das Ergebnis der jeweiligen Hauptanalyse der Teilpopulation, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in dem Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse zeigt.

Ergebnis des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram

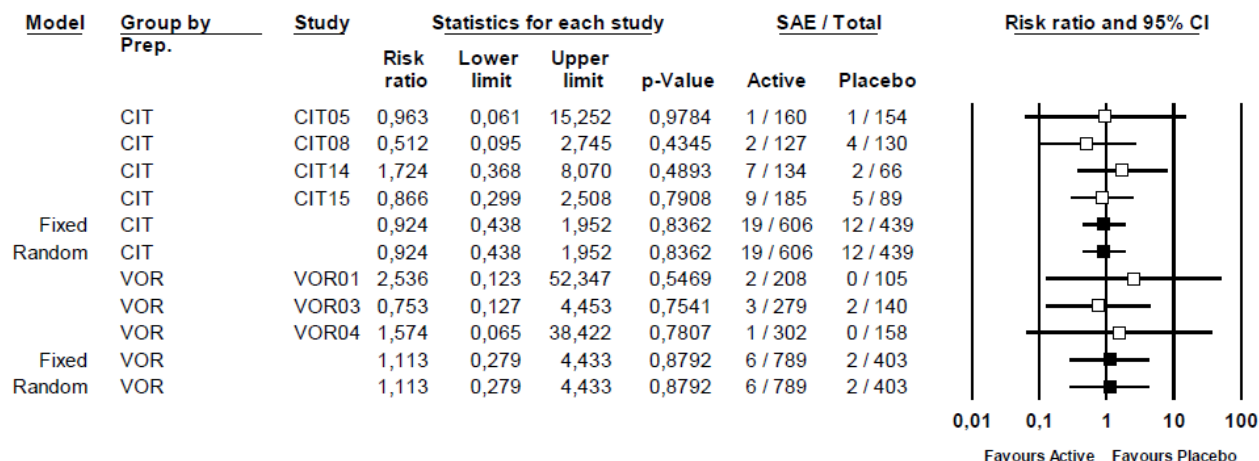


Abbildung 4-152: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT08 = Gastpar 2006, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Tabelle 4-247: Ergebnis für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich - Zielpopulation

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	1,113	p = 0,8792 [0,279; 4,433]	0,0 % p = 0,7728	1,204 [0,250; 5,797]	p = 0,8165
Citalopram vs Placebo	0,924	p = 0,8362 [0,438; 1,952]	0,0 % p = 0,7729		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,113 [0,279; 4,433]; p = 0,8792) bei homogener

Datenlage ($I^2=0,0\%$, $p = 0,7728$). Auch der Gesamtschätzer Relatives Risiko der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,924 [0,438; 1,952]; $p = 0,8362$) bei homogener Datenlage ($I^2=0,0\%$, $p = 0,7729$).

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,204 [0,250; 5,797]; $p = 0,8165$) für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftritt, vergleichbar (Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-248: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Hetero-genität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Effektgröße± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Effektgröße ± SE [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio					
Vortioxetin vs Placebo	1,117 ± nz	p = 0,8767 [0,277; 4,509]	0,0 % p = 0,7727	1,213 [0,245; 5,995]	p = 0,8128
Citalopram vs Placebo	0,921 ± nz	p = 0,8352 [0,423; 2,005]	0,0 % p = 0,7713		
Risikodifferenz					
Vortioxetin vs Placebo	0,004 ± 0,005	p = 0,4449 [-0,006; 0,013]	0,0 % p = 0,6949	0,005 [-0,012; 0,023]	p = 0,5601
Citalopram vs Placebo	-0,002 ± 0,008	p = 0,8346 [-0,016; 0,013]	0,0 % p = 0,7394		
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage im indirekten Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (OR 1,213, p = 0,8128; RD 0,005, p = 0,5601; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo im Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse zeigt.

Teilpopulation mittelgradige bzw. schwere MDE

Der indirekte Vergleich für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wurde zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation auch für die Teilpopulationen mit mittelgradiger MDE bzw. schwerer MDE ausgewertet. Die Auswertung der Teilpopulationen erfolgte auf Basis von patientenindividuellen Daten. Da für die

Citalopram-Studie Gastpar 2006 keine patientenindividuellen Daten zur Verfügung standen, konnte diese Studie nicht in die Auswertung der Teilpopulationen einfließen.

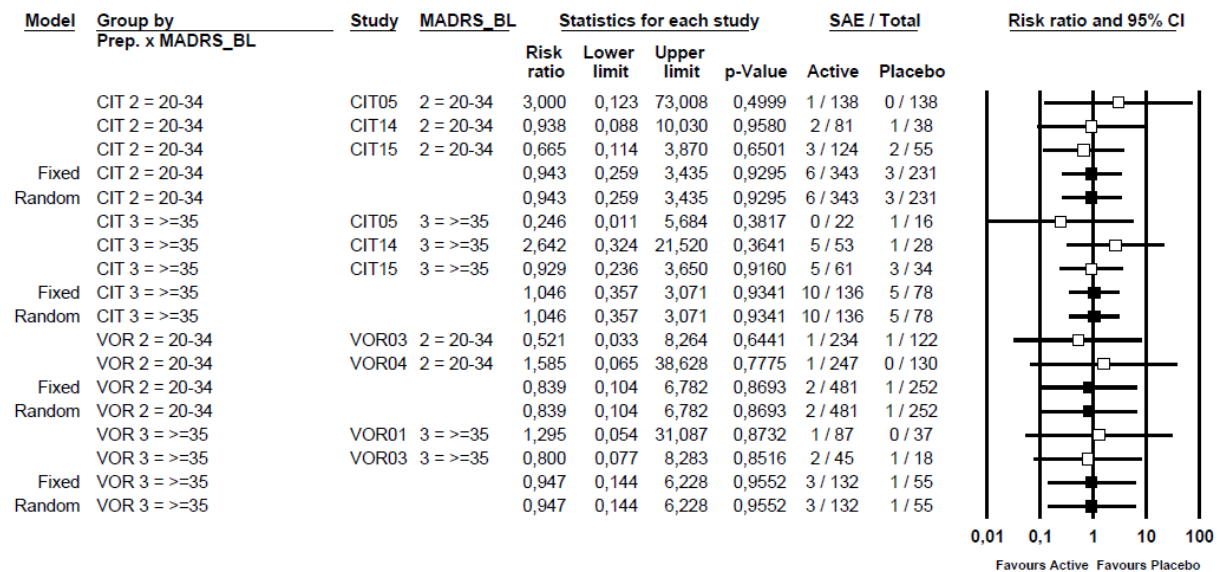


Abbildung 4-153: Indirekter Vergleich der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – patientenindividuelle Daten

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; 11492A bei mittelgradiger MDE und 13267A bei schwerer MDE nicht dargestellt, da in keinem der Behandlungsarme ein SAE aufgetreten ist und die verwendete Software den Kompletzwert Null nicht verarbeiten kann; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥35]

Tabelle 4-249: Ergebnis der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse aus dem indirekten Vergleich

Teilpopulation	Meta-Analyse Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert		Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Vortioxetin vs Placebo	Citalopram vs Placebo	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Mittelgradige MDE	0,839 [0,104; 6,782] p = 0,8693	0,943 [0,259; 3,435] p = 0,9295	0,890 [0,076; 10,380]	p = 0,9256
Schwere MDE	0,947 [0,144; 6,228] p = 0,9552	1,046 [0,357; 3,071] p = 0,9341	0,905 [0,103; 7,922]	p = 0,9285

KI: Konfidenzintervall

Für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamtschätzer Relatives Risiko (0,839; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied in dem Anteil der Patienten, die ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichteten ($p = 0,8693$). Der Gesamtschätzer Relatives Risiko (0,943; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo bei der mittelgradigen MDE im Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse ($p = 0,9295$). Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,890; *Random Effect Model*) des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen in dem Anteil der Patienten, die ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichteten ($p = 0,9256$) in der Teilpopulation mittelgradige MDE (Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse).

Für die Teilpopulation schwere MDE ergibt der Gesamtschätzer Relatives Risiko (0,947; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p = 0,9552$). Der Gesamtschätzer Relatives Risiko (1,046; *Random Effect Model*) der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo bei der Behandlung der schweren MDE ($p = 0,9341$) für diesen Endpunkt. Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,905; *Random Effect Model*) des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram

($p = 0,9285$) für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse in der Teilpopulation schwere MDE.

Sowohl bei der Behandlung von Patienten mit mittelgradiger MDE als auch bei der Behandlung von Patienten mit schwerer MDE ist die Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse zwischen Vortioxetin und Citalopram vergleichbar.

Auch für die Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Sensitivitätsanalysen berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse der indirekten Vergleichsanalyse des Relativen Risikos bewerten zu können.

Tabelle 4-250: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Teilpopulationen mittelgradige bzw. schwere MDE für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse aus dem indirekten Vergleich

Gesamteffekt-schätzer Teilpopulation	Meta-Analyse Effektgröße + SE [95 % KI] p-Wert		Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Vortioxetin vs Placebo	Citalopram vs Placebo	Effektgröße [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio				
Mittelgradige MDE	0,839 ± nz [0,103; 6,858] p = 0,8698	0,947 ± nz [0,252; 3,568] p = 0,9363	0,886 [0,074; 10,622]	p = 0,9236
Schwere MDE	0,950 ± nz [0,134; 6,733] p = 0,9591	1,055 ± nz [0,332; 3,356] p = 0,9276	0,900 [0,093; 8,755]	p = 0,9280
Risikodifferenz				
Mittelgradige MDE	0,001 ± 0,005 [-0,009; 0,011] p = 0,8784	0,005 ± 0,009 [-0,013; 0,022] p = 0,6202	-0,004 [-0,024; 0,017]	p = 0,7212
Schwere MDE	0,005 ± 0,017 [-0,028; 0,039] p = 0,7512	0,010 ± 0,035 [-0,059; 0,079] p = 0,7825	-0,004 [-0,081; 0,072]	p = 0,9114
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend				

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Teilpopulationen für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse zeigen die Gesamteffektschätzer Odds Ratio und Risikodifferenz (*Random Effect Model*) des indirekten Vergleichs sowohl bei

der mittelgradigen MDE (OR 0,886; RD -0,004) als auch bei der schweren MDE (OR 0,900; RD -0,004) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Vortioxetin und Citalopram (jeweils $p > 0,05$).

Sowohl für die mittelgradige als auch für die schwere MDE bestätigen die Sensitivitätsanalysen das Ergebnis des jeweiligen indirekten Vergleichs der Teilpopulation, der keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram in dem Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse zeigt.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse der Meta-Analysen und dieses indirekten Vergleich sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland. Ebenso entsprach die Behandlung in den Citalopram-Studien dem Zulassungsstatus von Citalopram in Deutschland.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.1.10 Einzelne Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-251: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Vortioxetin	Placebo	Citalopram
Vortioxetin				
3	305	•	•	
	11492A	•	•	
	13267A	•	•	
Citalopram				
3	99008*		•	•
	97205*		•	•
	99003		•	•
	99007*		•	•
	91206*		•	•
	89303		•	•
	89306		•	•
	29060/785*		•	•
*nur Darstellung der Einzelergebnisse, keine Verwendung im indirekten Vergleich, da keine europäische Studienpopulation				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

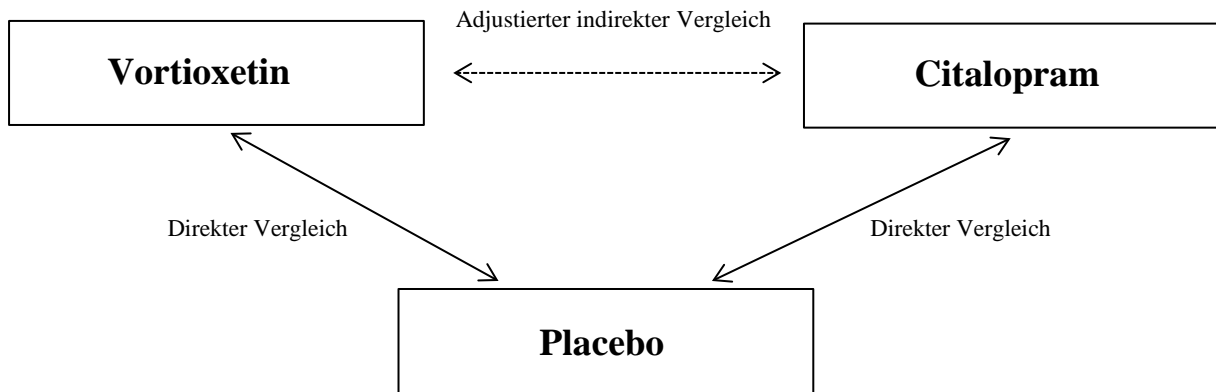


Abbildung 4-154: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram – Einzelne Unerwünschte Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-252: Operationalisierung von Einzelne Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
Vortioxetin	
305	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UE ² (Definition: Auftreten oder Intensitätszunahme des UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 12.0, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
11492A	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UE ² (Definition: Auftreten des UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 10.0, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
13267A	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UE ² (Definition: Auftreten des UE während der Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Alle UE wurden mittels MedDRA, Version 14.0, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
Citalopram	
99008	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UE (Definition UE: jedes nachteilige und unerwünschte Anzeichen, Symptom oder Erkrankung, das in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation steht, unabhängig davon, ob eine Verbindung mit der Studienmedikation besteht; Auftreten oder Intensitätszunahme des dargestellten UE während der doppelblinden Behandlungsphase) Alle UE wurden mittels WHO Adverse Reaction Terminology Dictionary, Version 1998/04, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
97205	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UE (Definition: Auftreten oder Intensitätszunahme des dargestellten UE während der doppelblinden Behandlungsphase). Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
99003	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UE (Definition UE: jedes unerwünschte Ereignis bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt in der klinischen Studie erhält, welches nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zu dieser Behandlung stehen muss; Auftreten oder Intensitätszunahme des dargestellten UE nach der ersten Einnahme der doppelblinden Studienmedikation). Alle UE wurden mittels WHO Adverse Reaction Terminology Dictionary, Version 1998/04, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
99007	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UE (Definition UE: jedes nachteilige und unerwünschte Anzeichen, Symptom oder Erkrankung, das in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation steht, unabhängig davon, ob eine Verbindung mit der Studienmedikation besteht; Auftreten oder Intensitätszunahme des dargestellten UE während der doppelblinden Behandlungsphase) Alle UE wurden mittels WHO Adverse Reaction Terminology Dictionary, Version 1998/04, kodiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
91206	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UEs (Definition UE: jedes unerwünschte Ereignis oder Symptom, das während der Studie auftritt, unabhängig vom kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation; Auftreten oder Intensitätszunahme des dargestellten UE mit oder nach der ersten Einnahme der Studienmedikation) Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
89303	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UE (Definition: Auftreten oder Intensitätszunahme des dargestellten UE ab der ersten Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Die Auswertung erfolgte deskriptiv.

89306	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UE (Definition: Auftreten oder Intensitätszunahme des dargestellten UE ab der ersten Einnahme der doppelblinden Studienmedikation) Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
29060/785	Jeweils Anzahl Patienten mit dem dargestellten ¹ , behandlungsbedingten UE ¹ (Definition: Auftreten des dargestellten UE am oder nach dem ersten Behandlungstag, und vor oder am letzten Behandlungstag). Die Auswertung erfolgte deskriptiv.
¹ Einzelne Darstellung der folgenden UE: verminderter Appetit, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, vermehrtes Schwitzen, Asthenie ² Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte, medizinische Ereignis, das innerhalb einer klinischen Studie auftritt und welches nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zu der Behandlung innerhalb der klinischen Studie steht.	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.*

Tabelle 4-253: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Einzelne Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Vortioxetin						
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11492A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
13267A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Citalopram						
99008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
97205	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
99003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
99007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
91206	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
89303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
89306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
29060/785	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Vortioxetin

Studie 305

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Einzelne Unerwünschte Ereignisse wird für Studie 305 als niedrig eingestuft.

Studie 11492A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Einzelne Unerwünschte Ereignisse wird für Studie 11492A als niedrig eingestuft.

Studie 13267A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Einzelne Unerwünschte Ereignisse wird für Studie 13267A als niedrig eingestuft.

Citalopram

Studie 99008

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Einzelne Unerwünschte Ereignisse wird für Studie 99008 als niedrig eingestuft.

Studie 97205

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die endpunktübergreifende Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene erfolgte zwar mit hoch, jedoch werden die in Abschnitt 4.3.2.1.2.2 beschriebenen Unterschiede zwischen den Studienzentren hinsichtlich der Beurteilung der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte als nicht verzerrend für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse wird daher für Studie 97205 als niedrig eingestuft.

Studie 99003

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Einzelne Unerwünschte Ereignisse wird für Studie 99003 als niedrig eingestuft.

Studie 99007

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Einzelne Unerwünschte Ereignisse wird für Studie 99007 als niedrig eingestuft.

Studie 91206

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Einzelne Unerwünschte Ereignisse wird für Studie 91206 als niedrig eingestuft.

Studie 89303

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Einzelne Unerwünschte Ereignisse wird für Studie 89303 als niedrig eingestuft.

Studie 89306

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Einzelne Unerwünschte Ereignisse wird für Studie 89306 als niedrig eingestuft.

Studie 29060/785

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Einzelne Unerwünschte Ereignisse wird für Studie 29060/785 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-254: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Appetit vermindert aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Appetit vermindert Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Vortioxetin			
305			
Vortioxetin 5 mg	140	0	na
Vortioxetin 10 mg	139	0	na
Placebo	140	0	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	1 (0,9)	na
Vortioxetin 10 mg	100	0	na
Placebo	105	1 (1,0)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	0	na
Vortioxetin 20 mg	151	5 (3,3)	na
Placebo	158	0	
Citalopram			
99008			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	123	4 (3,3)	na
Placebo	127	3 (2,4)	
97205			
Citalopram flexibel (10 - 40 mg)	87	na**	na
Placebo	91	na**	
99003			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	160	na*	na
Placebo	154	na*	
99007			
Citalopram 40 mg	125	5 (4,0)	na
Placebo	122	0	
91206			
Citalopram 10 mg	131 (ITT)	na*	na

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Appetit vermindert Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Citalopram 20 mg	130 (ITT)	na*	na
Citalopram 40 mg	131 (ITT)	na*	na
Placebo	129 (ITT)	na*	
89303			
Citalopram 20 mg	70 (ITT)	1 (na)	na
Citalopram 40 mg	64 (ITT)	1 (na)	na
Placebo	66 (ITT)	0	
89306			
Citalopram 20 mg	88 (ITT)	na*	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT)	na*	na
Placebo	89 (ITT)	na*	
29060/785			
Citalopram 20 mg	105 (ITT-Safety)	na**	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT-Safety)	na**	na
Placebo	102 (ITT-Safety)	na**	
<p>Daten beruhen auf APTS, wenn nicht anders angegeben</p> <p>KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben</p> <p>*Dieses Unerwünschte Ereignis ist in der Tabelle der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in der Quelle nicht aufgeführt. Es wird somit davon ausgegangen, dass dieses unerwünschte Ereignis in der Studie nicht aufgetreten ist. In die weiteren Analysen in diesem Dossier ist diese Studie daher mit dem Ergebnis 0 eingeflossen.</p> <p>**In der Quelle werden nur die häufigsten unerwünschten Ereignisse aufgelistet, eine Auflistung aller in der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse fehlt. Es liegt somit keine Angabe zur Anzahl Patienten, die dieses unerwünschte Ereignis berichteten vor. In die weiteren Analysen in diesem Dossier zu diesem einzelnen unerwünschten Ereignis wird diese Studie daher nicht einbezogen.</p> <p>Quellen: Takeda 2010b, Lundbeck 2008, Lundbeck 2012, Forest 2000, Forest 2005a, Lundbeck 2001, Forest 2001, Lundbeck 1994, Lundbeck 1993a, Lundbeck 1993b, GlaxoSmithKline 2001</p>			

Tabelle 4-255: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Abnorme Träume aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Abnorme Träume Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Vortioxetin			
305			
Vortioxetin 5 mg	140	na*	na
Vortioxetin 10 mg	139	na*	na
Placebo	140	na*	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	1 (0,9)	na
Vortioxetin 10 mg	100	0	na
Placebo	105	0	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	0	na
Vortioxetin 20 mg	151	0	na
Placebo	158	1 (0,6)	
Citalopram			
99008			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	123	1 (0,8)	na
Placebo	127	4 (3,1)	
97205			
Citalopram flexibel (10 - 40 mg)	87	na**	na
Placebo	91	na**	
99003			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	160	0	na
Placebo	154	2 (1,3)	
99007			
Citalopram 40 mg	125	0	na
Placebo	122	1 (0,8)	
91206			
Citalopram 10 mg	131 (ITT)	1 (1)	na
Citalopram 20 mg	130 (ITT)	2 (2)	na
Citalopram 40 mg	131 (ITT)	3 (2)	na
Placebo	129 (ITT)	7 (5)	

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Abnorme Träume Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
89303			
Citalopram 20 mg	70 (ITT)	na*	na
Citalopram 40 mg	64 (ITT)	na*	na
Placebo	66 (ITT)	na*	
89306			
Citalopram 20 mg	88 (ITT)	0	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT)	0	na
Placebo	89 (ITT)	1 (na)	
29060/785			
Citalopram 20 mg	105 (ITT-Safety)	na**	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT-Safety)	na**	na
Placebo	102 (ITT-Safety)	na**	
<p>Daten beruhen auf APTS, wenn nicht anders angegeben</p> <p>KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben</p> <p>*Dieses Unerwünschte Ereignis ist in der Tabelle der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in der Quelle nicht aufgeführt. Es wird somit davon ausgegangen, dass dieses unerwünschte Ereignis in der Studie nicht aufgetreten ist. In die weiteren Analysen in diesem Dossier ist diese Studie daher mit dem Ergebnis 0 eingeflossen.</p> <p>**In der Quelle werden nur die häufigsten unerwünschten Ereignisse aufgelistet, eine Auflistung aller in der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse fehlt. Es liegt somit keine Angabe zur Anzahl Patienten, die dieses unerwünschte Ereignis berichteten vor. In die weiteren Analysen in diesem Dossier zu diesem einzelnen unerwünschten Ereignis wird diese Studie daher nicht einbezogen.</p> <p>Quellen: Takeda 2010b, Lundbeck 2008, Lundbeck 2012, Forest 2000, Forest 2005a, Lundbeck 2001, Forest 2001, Lundbeck 1994, Lundbeck 1993a, Lundbeck 1993b, GlaxoSmithKline 2001</p>			

Tabelle 4-256: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schwindel aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Schwindel Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Vortioxetin			
305			
Vortioxetin 5 mg	140	5 (3,6)	na
Vortioxetin 10 mg	139	9 (6,5)	na
Placebo	140	3 (2,1)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	7 (6,5)	na
Vortioxetin 10 mg	100	7 (7,0)	na
Placebo	105	8 (7,6)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	7 (4,6)	na
Vortioxetin 20 mg	151	8 (5,3)	na
Placebo	158	10 (6,3)	
Citalopram			
99008			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	123	4 (3,3)	na
Placebo	127	6 (4,7)	
97205			
Citalopram flexibel (10 - 40 mg)	87	8 (9,2)	na
Placebo	91	7 (7,7)	
99003			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	160	3 (1,9)	na
Placebo	154	5 (3,2)	
99007			
Citalopram 40 mg)	125	9 (7,2)	na
Placebo	122	2 (1,6)	
91206			
Citalopram 10 mg	131 (ITT)	7 (5)	na
Citalopram 20 mg	130 (ITT)	14 (11)	na
Citalopram 40 mg	131 (ITT)	13 (10)	na
Placebo	129 (ITT)	7 (5)	

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Schwindel Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
89303			
Citalopram 20 mg	70 (ITT)	7 (10)	na
Citalopram 40 mg	64 (ITT)	15 (23)	na
Placebo	66 (ITT)	16 (24)	
89306			
Citalopram 20 mg	88 (ITT)	11 (13)	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT)	17 (18)	na
Placebo	89 (ITT)	18 (20)	
29060/785			
Citalopram 20 mg	105 (ITT-Safety)	na**	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT-Safety)	na**	na
Placebo	102 (ITT-Safety)	na**	
<p>Daten beruhen auf APTS, wenn nicht anders angegeben</p> <p>KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben</p> <p>**In der Quelle werden nur die häufigsten unerwünschten Ereignisse aufgelistet, eine Auflistung aller in der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse fehlt. Es liegt somit keine Angabe zur Anzahl Patienten, die dieses unerwünschte Ereignis berichteten vor. In die weiteren Analysen in diesem Dossier zu diesem einzelnen unerwünschten Ereignis wird diese Studie daher nicht einbezogen.</p> <p>Quellen: Takeda 2010b, Lundbeck 2008, Lundbeck 2012, Forest 2000, Forest 2005a, Lundbeck 2001, Forest 2001, Lundbeck 1994, Lundbeck 1993a, Lundbeck 1993b, GlaxoSmithKline 2001</p>			

Tabelle 4-257: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Übelkeit aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Übelkeit Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Vortioxetin			
305			
Vortioxetin 5 mg	140	22 (15,7)	na
Vortioxetin 10 mg	139	18 (12,9)	na
Placebo	140	6 (4,3)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	32 (29,6)	na
Vortioxetin 10 mg	100	38 (38,0)	na
Placebo	105	10 (9,5)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	40 (26,5)	na

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Übelkeit Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Vortioxetin 20 mg	151	48 (31,8)	na
Placebo	158	16 (10,1)	
Citalopram			
99008			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	123	18 (14,6)	na
Placebo	127	16 (12,6)	
97205			
Citalopram flexibel (10 - 40 mg)	87	6 (6,9)	na
Placebo	91	6 (6,6)	
99003			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	160	23 (14,4)	na
Placebo	154	14 (9,1)	
99007			
Citalopram 40 mg	125	27 (21,6)	na
Placebo	122	7 (5,7)	
91206			
Citalopram 10 mg	131 (ITT)	25 (19)	na
Citalopram 20 mg	130 (ITT)	37 (28)	na
Citalopram 40 mg	131 (ITT)	30 (23)	na
Placebo	129 (ITT)	14 (11)	
89303			
Citalopram 20 mg	70 (ITT)	20 (29)	na
Citalopram 40 mg	64 (ITT)	14 (22)	na
Placebo	66 (ITT)	17 (26)	
89306			
Citalopram 20 mg	88 (ITT)	33 (38)	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT)	30 (31)	na
Placebo	89 (ITT)	18 (20)	
29060/785			
Citalopram 20 mg	105 (ITT-Safety)	19 (18,1)	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT-Safety)	16 (16,5)	na
Placebo	102 (ITT-Safety)	8 (7,8)	
Daten beruhen auf APTS, wenn nicht anders angegeben			

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Übelkeit Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben Quellen: Takeda 2010b, Lundbeck 2008, Lundbeck 2012, Forest 2000, Forest 2005a, Lundbeck 2001, Forest 2001, Lundbeck 1994, Lundbeck 1993a, Lundbeck 1993b, GlaxoSmithKline 2001			

Tabelle 4-258: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Diarrhö aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Diarrhö Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Vortioxetin			
305			
Vortioxetin 5 mg	140	3 (2,1)	na
Vortioxetin 10 mg	139	4 (2,9)	na
Placebo	140	2 (1,4)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	9 (8,3)	na
Vortioxetin 10 mg	100	7 (7,0)	na
Placebo	105	5 (4,8)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	6 (4,0)	na
Vortioxetin 20 mg	151	11 (7,3)	na
Placebo	158	6 (3,8)	
Citalopram			
99008			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	123	18 (14,6)	na
Placebo	127	11 (8,7)	
97205			
Citalopram flexibel (10 - 40 mg)	87	13 (14,9)	na
Placebo	91	6 (6,6)	
99003			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	160	12 (7,5)	na
Placebo	154	5 (3,2)	
99007			
Citalopram 40 mg	125	14 (11,2)	na

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Diarrhö Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Placebo	122	9 (7,4)	
91206			
Citalopram 10 mg	131 (ITT)	17 (13)	na
Citalopram 20 mg	130 (ITT)	14 (11)	na
Citalopram 40 mg	131 (ITT)	21 (16)	na
Placebo	129 (ITT)	14 (11)	
89303			
Citalopram 20 mg	70 (ITT)	2 (na)	na
Citalopram 40 mg	64 (ITT)	3 (na)	na
Placebo	66 (ITT)	0	
89306			
Citalopram 20 mg	88 (ITT)	1 (na)	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT)	2 (na)	na
Placebo	89 (ITT)	1 (na)	
29060/785			
Citalopram 20 mg	105 (ITT-Safety)	10 (9,5)	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT-Safety)	13 (13,4)	na
Placebo	102 (ITT-Safety)	6 (5,9)	
Daten beruhen auf APTS			
KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben			
Quellen: Takeda 2010b, Lundbeck 2008, Lundbeck 2012, Forest 2000, Forest 2005a, Lundbeck 2001, Forest 2001, Lundbeck 1994, Lundbeck 1993a, Lundbeck 1993b, GlaxoSmithKline 2001			

Tabelle 4-259: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Obstipation aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Obstipation Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Vortioxetin			
305			
Vortioxetin 5 mg	140	3 (2,1)	na
Vortioxetin 10 mg	139	1 (0,7)	na
Placebo	140	1 (0,7)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	1 (0,9)	na
Vortioxetin 10 mg	100	3 (3,0)	na
Placebo	105	1 (1,0)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	4 (2,6)	na
Vortioxetin 20 mg	151	5 (3,3)	na
Placebo	158	2 (1,3)	
Citalopram			
99008			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	123	3 (2,4)	na
Placebo	127	3 (2,4)	
97205			
Citalopram flexibel (10 - 40 mg)	87	10 (11,5)	na
Placebo	91	4 (4,4)	
99003			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	160	4 (2,5)	na
Placebo	154	1 (0,6)	
99007			
Citalopram 40 mg	125	6 (4,8)	na
Placebo	122	2 (1,6)	
91206			
Citalopram 10 mg	131 (ITT)	5 (4)	na
Citalopram 20 mg	130 (ITT)	12 (9)	na
Citalopram 40 mg	131 (ITT)	5 (4)	na
Placebo	129 (ITT)	6 (5)	

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Obstipation Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
89303			
Citalopram 20 mg	70 (ITT)	8 (11)	na
Citalopram 40 mg	64 (ITT)	15 (23)	na
Placebo	66 (ITT)	11 (17)	
89306			
Citalopram 20 mg	88 (ITT)	9 (10)	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT)	17 (18)	na
Placebo	89 (ITT)	19 (21)	
29060/785			
Citalopram 20 mg	105 (ITT-Safety)	na**	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT-Safety)	na**	na
Placebo	102 (ITT-Safety)	na**	
<p>Daten beruhen auf APTS, wenn nicht anders angegeben</p> <p>KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben</p> <p>**In der Quelle werden nur die häufigsten unerwünschten Ereignisse aufgelistet, eine Auflistung aller in der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse fehlt. Es liegt somit keine Angabe zur Anzahl Patienten, die dieses unerwünschte Ereignis berichteten vor. In die weiteren Analysen in diesem Dossier zu diesem einzelnen unerwünschten Ereignis wird diese Studie daher nicht einbezogen.</p> <p>Quellen: Takeda 2010b, Lundbeck 2008, Lundbeck 2012, Forest 2000, Forest 2005a, Lundbeck 2001, Forest 2001, Lundbeck 1994, Lundbeck 1993a, Lundbeck 1993b, GlaxoSmithKline 2001</p>			

Tabelle 4-260: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Erbrechen aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Erbrechen Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Vortioxetin			
305			
Vortioxetin 5 mg	140	2 (1,4)	na
Vortioxetin 10 mg	139	1 (0,7)	na
Placebo	140	2 (1,4)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	2 (1,9)	na
Vortioxetin 10 mg	100	9 (9,0)	na
Placebo	105	1 (1,0)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	4 (2,6)	na
Vortioxetin 20 mg	151	5 (3,3)	na
Placebo	158	1 (0,6)	
Citalopram			
99008			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	123	3 (2,4)	na
Placebo	127	4 (3,1)	
97205			
Citalopram flexibel (10 - 40 mg)	87	na**	na
Placebo	91	na**	
99003			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	160	2 (1,3)	na
Placebo	154	5 (3,2)	
99007			
Citalopram 40 mg	125	3 (2,4)	na
Placebo	122	1 (0,8)	
91206			
Citalopram 10 mg	131 (ITT)	1 (1)	na
Citalopram 20 mg	130 (ITT)	6 (5)	na
Citalopram 40 mg	131 (ITT)	2 (2)	na
Placebo	129 (ITT)	4 (3)	

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Erbrechen Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
89303			
Citalopram 20 mg	70 (ITT)	6 (na)	na
Citalopram 40 mg	64 (ITT)	4 (na)	na
Placebo	66 (ITT)	2 (na)	
89306			
Citalopram 20 mg	88 (ITT)	6 (na)	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT)	6 (na)	na
Placebo	89 (ITT)	4 (na)	
29060/785			
Citalopram 20 mg	105 (ITT-Safety)	na**	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT-Safety)	na**	na
Placebo	102 (ITT-Safety)	na**	
<p>Daten beruhen auf APTS, wenn nicht anders angegeben</p> <p>KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben</p> <p>**In der Quelle werden nur die häufigsten unerwünschten Ereignisse aufgelistet, eine Auflistung aller in der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse fehlt. Es liegt somit keine Angabe zur Anzahl Patienten, die dieses unerwünschte Ereignis berichteten vor. In die weiteren Analysen in diesem Dossier zu diesem einzelnen unerwünschten Ereignis wird diese Studie daher nicht einbezogen.</p> <p>Quellen: Takeda 2010b, Lundbeck 2008, Lundbeck 2012, Forest 2000, Forest 2005a, Lundbeck 2001, Forest 2001, Lundbeck 1994, Lundbeck 1993a, Lundbeck 1993b, GlaxoSmithKline 2001</p>			

Tabelle 4-261: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Pruritus generalisiert aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Pruritus generalisiert Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Vortioxetin			
305			
Vortioxetin 5 mg	140	na*	na
Vortioxetin 10 mg	139	na*	na
Placebo	140	na*	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	0	na
Vortioxetin 10 mg	100	3 (3,0)	na
Placebo	105	0	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	5 (3,3)	na
Vortioxetin 20 mg	151	3 (2,0)	na
Placebo	158	1 (0,6)	
Citalopram			
99008			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	123	na*	na
Placebo	127	na*	
97205			
Citalopram flexibel (10 - 40 mg)	87	na**	na
Placebo	91	na**	
99003			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	160	na*	na
Placebo	154	na*	
99007			
Citalopram 40 mg	125	na*	na
Placebo	122	na*	
91206			
Citalopram 10 mg	131 (ITT)	na*	na
Citalopram 20 mg	130 (ITT)	na*	na
Citalopram 40 mg	131 (ITT)	na*	na
Placebo	129 (ITT)	na*	

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Pruritus generalisiert Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
89303			
Citalopram 20 mg	70 (ITT)	na*	na
Citalopram 40 mg	64 (ITT)	na*	na
Placebo	66 (ITT)	na*	
89306			
Citalopram 20 mg	88 (ITT)	na*	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT)	na*	na
Placebo	89 (ITT)	na*	
29060/785			
Citalopram 20 mg	105 (ITT-Safety)	na**	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT-Safety)	na**	na
Placebo	102 (ITT-Safety)	na**	
<p>Daten beruhen auf APTS, wenn nicht anders angegeben</p> <p>KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben</p> <p>*Dieses Unerwünschte Ereignis ist in der Tabelle der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in der Quelle nicht aufgeführt. Es wird somit davon ausgegangen, dass dieses unerwünschte Ereignis in der Studie nicht aufgetreten ist. In die weiteren Analysen in diesem Dossier ist diese Studie daher mit dem Ergebnis 0 eingeflossen.</p> <p>**In der Quelle werden nur die häufigsten unerwünschten Ereignisse aufgelistet, eine Auflistung aller in der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse fehlt. Es liegt somit keine Angabe zur Anzahl Patienten, die dieses unerwünschte Ereignis berichteten vor. In die weiteren Analysen in diesem Dossier zu diesem einzelnen unerwünschten Ereignis wird diese Studie daher nicht einbezogen.</p> <p>Quellen: Takeda 2010b, Lundbeck 2008, Lundbeck 2012, Forest 2000, Forest 2005a, Lundbeck 2001, Forest 2001, Lundbeck 1994, Lundbeck 1993a, Lundbeck 1993b, GlaxoSmithKline 2001</p>			

Tabelle 4-262: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schläfrigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Schläfrigkeit Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Vortioxetin			
305			
Vortioxetin 5 mg	140	3 (2,1)	na
Vortioxetin 10 mg	139	3 (2,2)	na
Placebo	140	2 (1,4)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	2 (1,9)	na
Vortioxetin 10 mg	100	3 (3,0)	na
Placebo	105	2 (1,9)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	3 (2,0)	na
Vortioxetin 20 mg	151	0 (0,0)	na
Placebo	158	3 (1,9)	
Citalopram			
99008			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	123	9 (7,3)	na
Placebo	127	6 (4,7)	
97205			
Citalopram flexibel (10 - 40 mg)	87	5 (5,7)	na
Placebo	91	4 (4,4)	
99003			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	160	5 (3,1)	na
Placebo	154	2 (1,3)	
99007			
Citalopram 40 mg	125	5 (4,0)	na
Placebo	122	3 (2,5)	
91206			
Citalopram 10 mg	131 (ITT)	12 (9)	na
Citalopram 20 mg	130 (ITT)	17 (13)	na
Citalopram 40 mg	131 (ITT)	29 (22)	na
Placebo	129 (ITT)	5 (4)	

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Schläfrigkeit Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
89303			
Citalopram 20 mg	70 (ITT)	na*	na
Citalopram 40 mg	64 (ITT)	na*	na
Placebo	66 (ITT)	na*	
89306			
Citalopram 20 mg	88 (ITT)	1 (na)	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT)	0	na
Placebo	89 (ITT)	0	
29060/785			
Citalopram 20 mg	105 (ITT-Safety)	15 (14,3)	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT-Safety)	20 (20,6)	na
Placebo	102 (ITT-Safety)	9 (8,8)	
<p>Daten beruhen auf APTS, wenn nicht anders angegeben</p> <p>KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben</p> <p>*Dieses Unerwünschte Ereignis ist in der Tabelle der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in der Quelle nicht aufgeführt. Es wird somit davon ausgegangen, dass dieses unerwünschte Ereignis in der Studie nicht aufgetreten ist. In die weiteren Analysen in diesem Dossier ist diese Studie daher mit dem Ergebnis 0 eingeflossen.</p> <p>Quellen: Takeda 2010b, Lundbeck 2008, Lundbeck 2012, Forest 2000, Forest 2005a, Lundbeck 2001, Forest 2001, Lundbeck 1994, Lundbeck 1993a, Lundbeck 1993b, GlaxoSmithKline 2001</p>			

Tabelle 4-263: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schlaflosigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Schlaflosigkeit Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Vortioxetin			
305			
Vortioxetin 5 mg	140	2 (1,4)	na
Vortioxetin 10 mg	139	2 (1,4)	na
Placebo	140	0 (0,0)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	7 (6,5)	na
Vortioxetin 10 mg	100	6 (6,0)	na
Placebo	105	5 (4,8)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	0 (0,0)	na
Vortioxetin 20 mg	151	2 (1,3)	na
Placebo	158	3 (1,9)	
Citalopram			
99008			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	123	14 (11,4)	na
Placebo	127	8 (6,3)	
97205			
Citalopram flexibel (10 - 40 mg)	87	3 (3,4)	na
Placebo	91	5 (5,5)	
99003			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	160	7 (4,4)	na
Placebo	154	3 (1,9)	
99007			
Citalopram 40 mg	125	14 (11,2)	na
Placebo	122	4 (3,3)	
91206			
Citalopram 10 mg	131 (ITT)	17 (13)	na
Citalopram 20 mg	130 (ITT)	19 (15)	na
Citalopram 40 mg	131 (ITT)	28 (21)	na
Placebo	129 (ITT)	14 (11)	

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Schlaflosigkeit Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
89303			
Citalopram 20 mg	70 (ITT)	6 (na)	na
Citalopram 40 mg	64 (ITT)	2 (na)	na
Placebo	66 (ITT)	3 (na)	
89306			
Citalopram 20 mg	88 (ITT)	2 (na)	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT)	2 (na)	na
Placebo	89 (ITT)	2 (na)	
29060/785			
Citalopram 20 mg	105 (ITT-Safety)	19 (18,1)	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT-Safety)	10 (10,3)	na
Placebo	102 (ITT-Safety)	9 (8,8)	
Daten beruhen auf APTS, wenn nicht anders angegeben			
KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben			
Quellen: Takeda 2010b, Lundbeck 2008, Lundbeck 2012, Forest 2000, Forest 2005a, Lundbeck 2001, Forest 2001, Lundbeck 1994, Lundbeck 1993a, Lundbeck 1993b, GlaxoSmithKline 2001			

Tabelle 4-264: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Kopfschmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Kopfschmerzen Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Vortioxetin			
305			
Vortioxetin 5 mg	140	15 (10,7)	na
Vortioxetin 10 mg	139	7 (5,0)	na
Placebo	140	11 (7,9)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	23 (21,3)	na
Vortioxetin 10 mg	100	25 (25,0)	na
Placebo	105	26 (24,8)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	16 (10,6)	na
Vortioxetin 20 mg	151	19 (12,6)	na
Placebo	158	12 (7,6)	
Citalopram			
99008			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	123	28 (22,8)	na
Placebo	127	23 (18,1)	
97205			
Citalopram flexibel (10 - 40 mg)	87	10 (11,5)	na
Placebo	91	4 (4,4)	
99003			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	160	22 (13,8)	na
Placebo	154	25 (16,2)	
99007			
Citalopram 40 mg	125	31 (24,8)	na
Placebo	122	30 (24,6)	
91206			
Citalopram 10 mg	131 (ITT)	46 (35)	na
Citalopram 20 mg	130 (ITT)	47 (36)	na
Citalopram 40 mg	131 (ITT)	52 (40)	na
Placebo	129 (ITT)	42 (33)	

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Kopfschmerzen Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
89303			
Citalopram 20 mg	70 (ITT)	26 (37)	na
Citalopram 40 mg	64 (ITT)	24 (38)	na
Placebo	66 (ITT)	19 (29)	
89306			
Citalopram 20 mg	88 (ITT)	27 (31)	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT)	23 (24)	na
Placebo	89 (ITT)	33 (37)	
29060/785			
Citalopram 20 mg	105 (ITT-Safety)	30 (28,6)	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT-Safety)	24 (24,7)	na
Placebo	102 (ITT-Safety)	20 (19,6)	
Daten beruhen auf APTS, wenn nicht anders angegeben			
KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben			
Quellen: Takeda 2010b, Lundbeck 2008, Lundbeck 2012, Forest 2000, Forest 2005a, Lundbeck 2001, Forest 2001, Lundbeck 1994, Lundbeck 1993a, Lundbeck 1993b, GlaxoSmithKline 2001			

Tabelle 4-265: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Tremor aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Tremor Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Vortioxetin			
305			
Vortioxetin 5 mg	140	0	na
Vortioxetin 10 mg	139	1 (0,7)	na
Placebo	140	0	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	5 (4,6)	na
Vortioxetin 10 mg	100	0	na
Placebo	105	3 (2,9)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	2 (1,3)	na
Vortioxetin 20 mg	151	4 (2,6)	na
Placebo	158	0	
Citalopram			
99008			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	123	3 (2,4)	na
Placebo	127	1 (0,8)	
97205			
Citalopram flexibel (10 - 40 mg)	87	na**	na
Placebo	91	na**	
99003			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	160	2 (1,3)	na
Placebo	154	2 (1,3)	
99007			
Citalopram 40 mg	125	4 (3,2)	na
Placebo	122	1 (0,8)	
91206			
Citalopram 10 mg	131 (ITT)	2 (2)	na
Citalopram 20 mg	130 (ITT)	7 (5)	na
Citalopram 40 mg	131 (ITT)	8 (6)	na
Placebo	129 (ITT)	0	

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Tremor Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
89303			
Citalopram 20 mg	70 (ITT)	13 (19)	na
Citalopram 40 mg	64 (ITT)	13 (20)	na
Placebo	66 (ITT)	16 (24)	
89306			
Citalopram 20 mg	88 (ITT)	12 (14)	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT)	22 (23)	na
Placebo	89 (ITT)	10 (11)	
29060/785			
Citalopram 20 mg	105 (ITT-Safety)	na**	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT-Safety)	na**	na
Placebo	102 (ITT-Safety)	na**	
<p>Daten beruhen auf APTS, wenn nicht anders angegeben</p> <p>KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben</p> <p>**In der Quelle werden nur die häufigsten unerwünschten Ereignisse aufgelistet, eine Auflistung aller in der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse fehlt. Es liegt somit keine Angabe zur Anzahl Patienten, die dieses unerwünschte Ereignis berichteten vor. In die weiteren Analysen in diesem Dossier zu diesem einzelnen unerwünschten Ereignis wird diese Studie daher nicht einbezogen.</p> <p>Quellen: Takeda 2010b, Lundbeck 2008, Lundbeck 2012, Forest 2000, Forest 2005a, Lundbeck 2001, Forest 2001, Lundbeck 1994, Lundbeck 1993a, Lundbeck 1993b, GlaxoSmithKline 2001</p>			

Tabelle 4-266: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Mundtrockenheit aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Mundtrockenheit Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Vortioxetin			
305			
Vortioxetin 5 mg	140	3 (2,1)	na
Vortioxetin 10 mg	139	3 (2,2)	na
Placebo	140	3 (2,1)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	8 (7,4)	na
Vortioxetin 10 mg	100	8 (8,0)	na
Placebo	105	7 (6,7)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	5 (3,3)	na
Vortioxetin 20 mg	151	9 (6,0)	na
Placebo	158	5 (3,2)	
Citalopram			
99008			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	123	8 (6,5)	na
Placebo	127	15 (11,8)	
97205			
Citalopram flexibel (10 - 40 mg)	87	6 (6,9)	na
Placebo	91	12 (13,2)	
99003			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	160	12 (7,5)	na
Placebo	154	2 (1,3)	
99007			
Citalopram 40 mg	125	13 (10,4)	na
Placebo	122	9 (7,4)	
91206			
Citalopram 10 mg	131 (ITT)	20 (15)	na
Citalopram 20 mg	130 (ITT)	23 (18)	na
Citalopram 40 mg	131 (ITT)	17 (13)	na
Placebo	129 (ITT)	8 (6)	

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Mundtrockenheit Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
89303			
Citalopram 20 mg	70 (ITT)	23 (33)	na
Citalopram 40 mg	64 (ITT)	24 (38)	na
Placebo	66 (ITT)	26 (39)	
89306			
Citalopram 20 mg	88 (ITT)	29 (33)	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT)	34 (35)	na
Placebo	89 (ITT)	18 (20)	
29060/785			
Citalopram 20 mg	105 (ITT-Safety)	20 (19,0)	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT-Safety)	11 (11,3)	na
Placebo	102 (ITT-Safety)	11 (10,8)	
Daten beruhen auf APTS, wenn nicht anders angegeben			
KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben			
Quellen: Takeda 2010b, Lundbeck 2008, Lundbeck 2012, Forest 2000, Forest 2005a, Lundbeck 2001, Forest 2001, Lundbeck 1994, Lundbeck 1993a, Lundbeck 1993b, GlaxoSmithKline 2001			

Tabelle 4-267: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Vermehrtes Schwitzen aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Vermehrtes Schwitzen Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Vortioxetin			
305			
Vortioxetin 5 mg	140	3 (2,1)	na
Vortioxetin 10 mg	139	2 (1,4)	na
Placebo	140	1 (0,7)	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	3 (2,8)	na
Vortioxetin 10 mg	100	10 (10,0)	na
Placebo	105	2 (1,9)	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	5 (3,3)	na
Vortioxetin 20 mg	151	0	na
Placebo	158	6 (3,8)	
Citalopram			
99008			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	123	3 (2,4)	na
Placebo	127	6 (4,7)	
97205			
Citalopram flexibel (10 - 40 mg)	87	na**	na
Placebo	91	na**	
99003			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	160	9 (5,6)	na
Placebo	154	3 (1,9)	
99007			
Citalopram 40 mg	125	3 (2,4)	na
Placebo	122	1 (0,8)	
91206			
Citalopram 10 mg	131 (ITT)	3 (2)	na
Citalopram 20 mg	130 (ITT)	10 (8)	na
Citalopram 40 mg	131 (ITT)	15 (11)	na
Placebo	129 (ITT)	3 (2)	

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Vermehrtes Schwitzen Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
89303			
Citalopram 20 mg	70 (ITT)	16 (23)	na
Citalopram 40 mg	64 (ITT)	10 (16)	na
Placebo	66 (ITT)	20 (30)	
89306			
Citalopram 20 mg	88 (ITT)	17 (19)	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT)	25 (26)	na
Placebo	89 (ITT)	12 (13)	
29060/785			
Citalopram 20 mg	105 (ITT-Safety)	na**	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT-Safety)	na**	na
Placebo	102 (ITT-Safety)	na**	
<p>Daten beruhen auf APTS, wenn nicht anders angegeben</p> <p>KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben</p> <p>**In der Quelle werden nur die häufigsten unerwünschten Ereignisse aufgelistet, eine Auflistung aller in der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse fehlt. Es liegt somit keine Angabe zur Anzahl Patienten, die dieses unerwünschte Ereignis berichteten vor. In die weiteren Analysen in diesem Dossier zu diesem einzelnen unerwünschten Ereignis wird diese Studie daher nicht einbezogen.</p> <p>Quellen: Takeda 2010b, Lundbeck 2008, Lundbeck 2012, Forest 2000, Forest 2005a, Lundbeck 2001, Forest 2001, Lundbeck 1994, Lundbeck 1993a, Lundbeck 1993b, GlaxoSmithKline 2001</p>			

Tabelle 4-268: Ergebnisse für Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Asthenie aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Asthenie Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
Vortioxetin			
305			
Vortioxetin 5 mg	140	na*	na
Vortioxetin 10 mg	139	na*	na
Placebo	140	na*	
11492A			
Vortioxetin 5 mg	108	0	na
Vortioxetin 10 mg	100	2 (2,0)	na
Placebo	105	0	
13267A			
Vortioxetin 15 mg	151	0	na
Vortioxetin 20 mg	151	0	na
Placebo	158	1 (0,6)	
Citalopram			
99008			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	123	na*	na
Placebo	127	na*	
97205			
Citalopram flexibel (10 - 40 mg)	87	8 (9,2)	na
Placebo	91	6 (6,6)	
99003			
Citalopram flexibel (20 - 40 mg)	160	2 (1,3)	na
Placebo	154	1 (0,6)	
99007			
Citalopram 40 mg	125	3 (2,4)	na
Placebo	122	0	
91206			
Citalopram 10 mg	131 (ITT)	1 (1)	na
Citalopram 20 mg	130 (ITT)	1 (1)	na
Citalopram 40 mg	131 (ITT)	0	na
Placebo	129 (ITT)	0	

Studie Behandlungsarm	Baseline N	Asthenie Anzahl Patienten n (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert
89303			
Citalopram 20 mg	70 (ITT)	23 (33)	na
Citalopram 40 mg	64 (ITT)	18 (28)	na
Placebo	66 (ITT)	25 (38)	
89306			
Citalopram 20 mg	88 (ITT)	24 (27)	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT)	34 (35)	na
Placebo	89 (ITT)	29 (33)	
29060/785			
Citalopram 20 mg	105 (ITT-Safety)	12 (11,4)	na
Citalopram 40 mg	97 (ITT-Safety)	14 (14,4)	na
Placebo	102 (ITT-Safety)	5 (4,9)	
Daten beruhen auf APTS, wenn nicht anders angegeben			
KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben			
*Dieses Unerwünschte Ereignis ist in der Tabelle der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in der Quelle nicht aufgeführt. Es wird somit davon ausgegangen, dass dieses unerwünschte Ereignis in der Studie nicht aufgetreten ist. In die weiteren Analysen in diesem Dossier ist diese Studie daher mit dem Ergebnis 0 eingeflossen.			
Quellen: Takeda 2010b, Lundbeck 2008, Lundbeck 2012, Forest 2000, Forest 2005a, Lundbeck 2001, Forest 2001, Lundbeck 1994, Lundbeck 1993a, Lundbeck 1993b, GlaxoSmithKline 2001			

Unter dem Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse werden die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen Verminderter Appetit, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen und Asthenie einzeln dargestellt und ausgewertet. In den 3 für den indirekten Vergleich relevanten Vortioxetin-Studien und in 8 der 10 Citalopram-Studien wurden dieser Endpunkt anhand der Anzahl Patienten mit dem jeweiligen unerwünschten Ereignis berichtet. In den Studien wurde der Endpunkt vornehmlich deskriptiv dargestellt. Eine Auswertung des Relativen Risiko erfolgte in den Studienunterlagen nicht. Ist ein bestimmtes unerwünschtes Ereignis in der Tabelle der in der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in der Quelle nicht aufgeführt, wird dies als nicht aufgetreten interpretiert und in den weiteren Auswertungen mit dem Ergebnis 0 geführt.

Das unerwünschte Ereignis Appetit vermindert wurde in den Studien für Vortioxetin von 0 % bis 3,3 % der Patienten und für Placebo von 0 % bis 1,0 % der Patienten berichtet. In den Citalopram-Studien wurde dieses unerwünschte Ereignis für 0 % bis 4,0 % der Citalopram-Patienten und 0 % bis 2,4 % der Placebo-Patienten dokumentiert.

Das unerwünschte Ereignis Abnorme Träume wurde in den Studien für Vortioxetin von 0 % bis 0,9 % der Patienten und für Placebo von 0 % bis 0,6 % der Patienten berichtet. In den Citalopram-Studien wurde dieses unerwünschte Ereignis für 0 % bis 2 % der Citalopram-Patienten und 0 % bis 5 % der Placebo-Patienten dokumentiert.

Das unerwünschte Ereignis Schwindel wurde in den Studien für Vortioxetin von 3,6 % bis 7,0 % der Patienten und für Placebo von 2,1 % bis 7,6 % der Patienten berichtet. In den Citalopram-Studien wurde dieses unerwünschte Ereignis für 1,9 % bis 23 % der Citalopram-Patienten und 1,6 % bis 24 % der Placebo-Patienten dokumentiert.

Das unerwünschte Ereignis Übelkeit wurde in den Studien für Vortioxetin von 12,9 % bis 38,0 % der Patienten und für Placebo von 4,3 % bis 10,1 % der Patienten berichtet. In den Citalopram-Studien wurde dieses unerwünschte Ereignis für 6,9 % bis 38 % der Citalopram-Patienten und 5,7 % bis 26 % der Placebo-Patienten dokumentiert.

Das unerwünschte Ereignis Diarrhö wurde in den Studien für Vortioxetin von 2,1 % bis 8,3 % der Patienten und für Placebo von 1,4 % bis 4,8 % der Patienten berichtet. In den Citalopram-Studien wurde dieses unerwünschte Ereignis für 1,1 % bis 16 % der Citalopram-Patienten und 0 % bis 11 % der Placebo-Patienten dokumentiert.

Das unerwünschte Ereignis Obstipation wurde in den Studien für Vortioxetin von 0,7 % bis 3,3 % der Patienten und für Placebo von 0,7 % bis 1,3 % der Patienten berichtet. In den Citalopram-Studien wurde dieses unerwünschte Ereignis für 2,4 % bis 23 % der Citalopram-Patienten und 0,6 % bis 21 % der Placebo-Patienten dokumentiert.

Das unerwünschte Ereignis Erbrechen wurde in den Studien für Vortioxetin von 0,7 % bis 9,0 % der Patienten und für Placebo von 0,6 % bis 1,4 % der Patienten berichtet. In den Citalopram-Studien wurde dieses unerwünschte Ereignis für 1 % bis 8,6 % der Citalopram-Patienten und 0,8 % bis 4,5 % der Placebo-Patienten dokumentiert.

Das unerwünschte Ereignis Pruritus generalisiert wurde in den Studien für Vortioxetin von 0 % bis 3,3 % der Patienten und für Placebo von 0 % bis 0,6 % der Patienten berichtet. In den Citalopram-Studien 99008, 99003, 99007, 91206, 89303 und 89306 wurde dieses unerwünschte Ereignis nicht in den Quelltabellen mit den in der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen berichtet. Für die weiteren Auswertungen wird daher davon ausgegangen, dass dieses unerwünschte Ereignis in der jeweiligen Studie nicht aufgetreten ist, und somit im Weiteren mit 0 geführt. In den Studien 97205 und 29060/785 liegen keine Angaben zur Häufigkeit dieses unerwünschten Ereignisses vor, da in der Quelldatei nur die häufigsten unerwünschten Ereignisse genannt sind.

Das unerwünschte Ereignis Schläfrigkeit wurde in den Studien für Vortioxetin von 0 % bis 3,0 % der Patienten und für Placebo von 1,4 % bis 1,9 % der Patienten berichtet. In den Citalopram-Studien wurde dieses unerwünschte Ereignis für 0 % bis 22 % der Citalopram-Patienten und 0 % bis 8,8 % der Placebo-Patienten dokumentiert.

Das unerwünschte Ereignis Schlaflosigkeit wurde in den Studien für Vortioxetin von 0 % bis 6,5 % der Patienten und für Placebo von 0 % bis 4,8 % der Patienten berichtet. In den Citalopram-Studien wurde dieses unerwünschte Ereignis für 2,1 % bis 21 % der Citalopram-Patienten und 1,9 % bis 11 % der Placebo-Patienten dokumentiert.

Das unerwünschte Ereignis Kopfschmerzen wurde in den Studien für Vortioxetin von 5,0 % bis 25,0 % der Patienten und für Placebo von 7,6 % bis 24,8 % der Patienten berichtet. In den

Citalopram-Studien wurde dieses unerwünschte Ereignis für 11,5 % bis 40 % der Citalopram-Patienten und 4,4 % bis 37 % der Placebo-Patienten dokumentiert.

Das unerwünschte Ereignis Tremor wurde in den Studien für Vortioxetin von 0 % bis 4,6 % der Patienten und für Placebo von 0 % bis 2,9 % der Patienten berichtet. In den Citalopram-Studien wurde dieses unerwünschte Ereignis für 1,3 % bis 23 % der Citalopram-Patienten und 0 % bis 24 % der Placebo-Patienten dokumentiert.

Das unerwünschte Ereignis Mundtrockenheit wurde in den Studien für Vortioxetin von 2,1 % bis 8,0 % der Patienten und für Placebo von 2,1 % bis 6,7 % der Patienten berichtet. In den Citalopram-Studien wurde dieses unerwünschte Ereignis für 6,5 % bis 38 % der Citalopram-Patienten und 1,3 % bis 39 % der Placebo-Patienten dokumentiert.

Das unerwünschte Ereignis Vermehrtes Schwitzen wurde in den Studien für Vortioxetin von 0 % bis 10,0 % der Patienten und für Placebo von 0,7 % bis 3,8 % der Patienten berichtet. In den Citalopram-Studien wurde dieses unerwünschte Ereignis für 0 % bis 26 % der Citalopram-Patienten und 0,8 % bis 30 % der Placebo-Patienten dokumentiert.

Das unerwünschte Ereignis Asthenie wurde in den Studien für Vortioxetin von 0 % bis 2,0 % der Patienten und für Placebo von 0 % bis 0,6 % der Patienten berichtet. In den Citalopram-Studien wurde dieses unerwünschte Ereignis für 0 % bis 35 % der Citalopram-Patienten und 0 % bis 38 % der Placebo-Patienten dokumentiert.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

➤ **Appetit vermindert**

Ergebnisse der Meta-Analyse Vortioxetin versus Placebo

Die europäischen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine metaanalytische Auswertung geeignet.

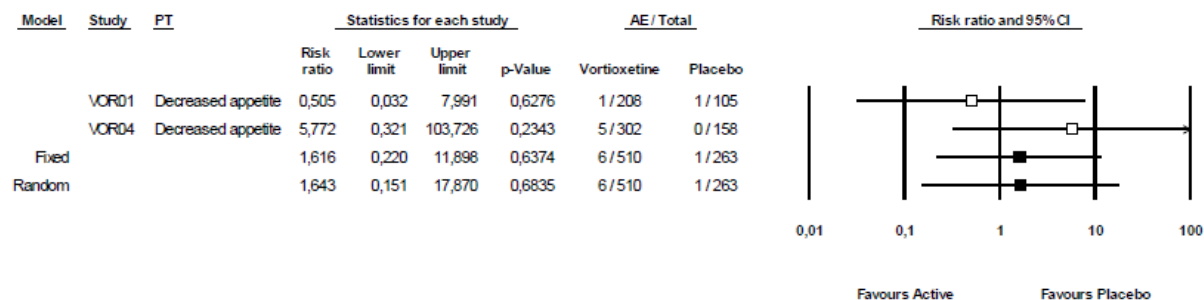


Abbildung 4-155: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Appetit vermindert (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
 Heterogenität: $I^2=30,0\%$, $p = 0,2321$
 [VOR01 = 11492A, VOR04 = 13267A; 305 nicht dargestellt, da dieses UE in keinem der Behandlungsarme aufgetreten ist und die verwendete Software den Kompletzwert Null nicht verarbeiten kann]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,643; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Appetit vermindert zeigt bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis verminderter Appetit berichteten ($p = 0,6835$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Appetit vermindert bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet. Für die Auswertung des Odds Ratio konnten ebenso wie bei der dargestellten Auswertung des Relativen Risikos 2 der 3 Vortioxetin-Studien verwendet werden. Die Studie 305 floss nicht in die Berechnung der Meta-Analyse ein, da in keinem der Behandlungsarme das unerwünschte Ereignis verminderter Appetit berichtet wurde und die verwendete Analyse-Software den Kompletzwert Null nicht verarbeiten kann. Bei der Auswertung der Risikodifferenz konnten die Ergebnisse aller 3 Studien berücksichtigt werden.

Tabelle 4-269: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Appetit vermindert; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	30,3 %	0,2310	1,655 \pm nz	[0,149; 18,362]	0,6815
Risikodifferenz	36,6 %	0,2067	0,004 \pm 0,006	[-0,008; 0,015]	0,5204

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Appetit vermindert zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei fehlendem Hinweis auf Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis verminderter Appetit berichteten (OR 1,655, $p = 0,6815$; RD 0,004, $p = 0,5204$; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Appetit vermindert zeigt.

Ergebnisse der Meta-Analyse Citalopram versus Placebo

Die europäischen Citalopram-Studien 99003, 89303 und 89306 sind aufgrund des Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

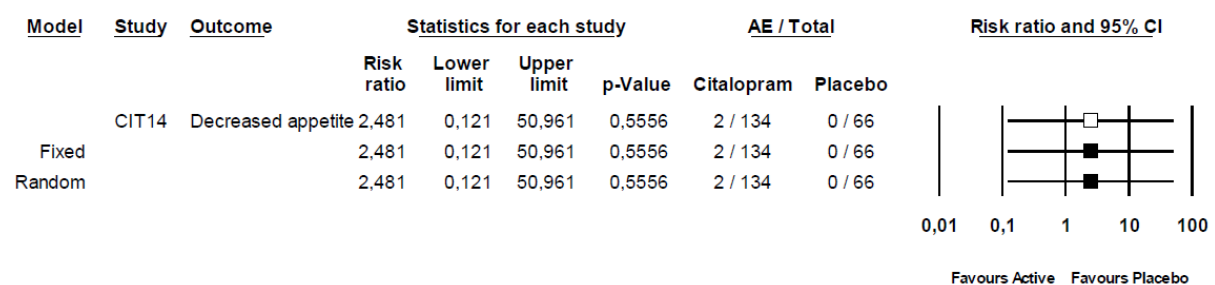


Abbildung 4-156: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Appetit vermindert (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p=1,000$; [CIT14 = 89303; 99003 und 89306 nicht dargestellt, da dieses UE in keinem der Behandlungsarme aufgetreten ist und die verwendete Software den Kompletzwert Null nicht verarbeiten kann]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (2,481; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Appetit vermindert zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis verminderter Appetit berichteten ($p = 0,5556$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Appetit vermindert bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet. Für die Auswertung des Odds Ratio konnte ebenso wie bei der dargestellten Auswertung des Relativen Risikos 1 der 3 Citalopram-Studien verwendet werden. Die Studien 99003 und 89306 flossen nicht in die Berechnung der Meta-Analyse ein, da in keinem der

Behandlungsarme das unerwünschte Ereignis verminderter Appetit berichtet wurde und die verwendete Analyse-Software den Kompletzwert Null nicht verarbeiten kann. Bei der Auswertung der Risikodifferenz konnten die Ergebnisse aller 3 Studien berücksichtigt werden.

Tabelle 4-270: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Appetit vermindert; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	1,0000	2,509 ± nz	[0,119; 53,020]	0,5544
Risikodifferenz	0,0 %	0,6633	0,001 ± 0,005	[-0,008; 0,011]	0,7672

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Appetit vermindert zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (OR 2,509, p = 0,5544; RD 0,001, p = 0,7672; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Appetit vermindert zeigt.

Ergebnis des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram

Model	Group by Prep.	Study	PT	Statistics for each study				AE / Total		Risk ratio and 95% CI
				Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Active	Placebo	
Fixed	CIT	CIT14	Decreased appetite	2,481	0,121	50,961	0,5556	2 / 134	0 / 66	
				2,481	0,121	50,961	0,5556	2 / 134	0 / 66	
				2,481	0,121	50,961	0,5556	2 / 134	0 / 66	
Random	CIT	CIT14	Decreased appetite	0,505	0,032	7,991	0,6276	1 / 208	1 / 105	
				5,772	0,321	103,726	0,2343	5 / 302	0 / 158	
Fixed	VOR	VOR04	Decreased appetite	1,616	0,220	11,898	0,6374	6 / 510	1 / 263	
				1,643	0,151	17,870	0,6835	6 / 510	1 / 263	

0,01 0,1 1 10 100
Favours Active Favours Placebo

Abbildung 4-157: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Appetit vermindert (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

[VOR01 = 11492A, VOR04 = 13267A, CIT14 = 89303; 305, 99003 und 89306 nicht dargestellt, da dieses UE in keinem der Behandlungsarme aufgetreten ist und die verwendete Software den Kompletzwert Null nicht verarbeiten kann]

Tabelle 4-271: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Appetit vermindert (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich - Zielpopulation

Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	1,643	p = 0,6835 [0,151; 17,870]	30,0 % p = 0,2321	0,662 [0,014; 31,143]	p = 0,8338
Citalopram vs Placebo	2,481	p = 0,5556 [0,121; 50,961]	0,0 % p=1,000		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt bei fehlendem Hinweis auf Heterogenität der Datenlage (Vortioxetin I²=30,0 %, p = 0,2321; Citalopram I²=0,0 %, p=1,000) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,662 [0,014; 31,143]; p = 0,8338; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Appetit vermindert.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis verminderter Appetit auftritt, vergleichbar.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Appetit vermindert bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet. Für die Auswertung des Odds Ratio konnte ebenso wie bei der dargestellten Auswertung des Relativen Risikos 2 der 3 Vortioxetin-Studien und 1 der 3 Citalopram-Studien verwendet werden. Die Studien 305, 99003 und 89306 flossen nicht in die Berechnung des indirekten Vergleichs ein, da in keinem der Behandlungsarme das unerwünschte Ereignis verminderter Appetit berichtet wurde und die verwendete Analyse-Software den Kompletzwert Null nicht verarbeiten kann. Bei der Auswertung der Risikodifferenz konnten sowohl für Vortioxetin als auch für Citalopram die Ergebnisse aller 3 Studien berücksichtigt werden.

Tabelle 4-272: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Appetit vermindert; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Hetero-genität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Effektgröße± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Effektgröße ± SE [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio					
Vortioxetin vs Placebo	1,655 ± nz	p = 0,6815 [0,149; 18,362]	30,3 % p = 0,2310	0,660 [0,014; 32,115]	p = 0,8337
Citalopram vs Placebo	2,509 ± nz	p = 0,5544 [0,119; 53,020]	0,0 % p=1,000		
Risikodifferenz					
Vortioxetin vs Placebo	0,004 ± 0,006	p = 0,5204 [-0,008; 0,015]	36,6 % p = 0,2067	0,002 [-0,013; 0,017]	p = 0,7613
Citalopram vs Placebo	0,001 ± 0,005	p = 0,7672 [-0,008; 0,011]	0,0 % p = 0,8939		
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Appetit vermindert zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage im indirekten Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (OR 0,660, p = 0,8337; RD 0,002, p = 0,7613; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Appetit vermindert zeigt.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse der Meta-Analysen und dieses indirekten Vergleich sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in

Deutschland. Ebenso entsprach die Behandlung in den Citalopram-Studien dem Zulassungsstatus von Citalopram in Deutschland.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

➤ Abnorme Träume

Ergebnisse der Meta-Analyse Vortioxetin versus Placebo

Die europäischen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

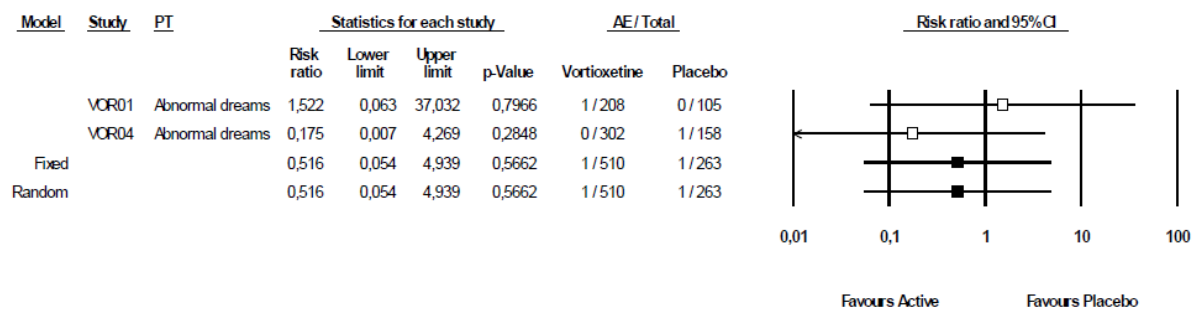


Abbildung 4-158: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Abnorme Träume (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,3478$

[VOR01 = 11492A, VOR04 = 13267A; 305 nicht dargestellt, da dieses UE in keinem der Behandlungsarme aufgetreten ist und die verwendete Software den Kompletzwert Null nicht verarbeiten kann]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,516; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Abnorme Träume zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Abnorme Träume berichteten ($p = 0,5662$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Abnorme Träume bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet. Für die Auswertung des Odds Ratio konnten ebenso wie bei der dargestellten Auswertung des Relativen Risikos 2 der 3 Vortioxetin-Studien verwendet werden. Die Studie 305 floss nicht in die Berechnung der Meta-Analyse ein, da in keinem der Behandlungsarme das unerwünschte Ereignis Abnorme Träume berichtet wurde und die verwendete Analyse-

Software den Komplettwert Null nicht verarbeiten kann. Bei der Auswertung der Risikodifferenz konnten die Ergebnisse aller 3 Studien berücksichtigt werden.

Tabelle 4-273: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Abnorme Träume; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,3477	0,514 ± nz	[0,053; 4,967]	0,5653
Risikodifferenz	0,0 %	0,6390	-0,001 ± 0,004	[-0,009; 0,007]	0,8793

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Abnorme Träume zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Abnorme Träume berichteten (OR 0,514, p = 0,5653; RD -0,001, p = 0,8793; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Abnorme Träume zeigt.

Ergebnisse der Meta-Analyse Citalopram versus Placebo

Die europäischen Citalopram-Studien 99003, 89303 und 89306 sind aufgrund des Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

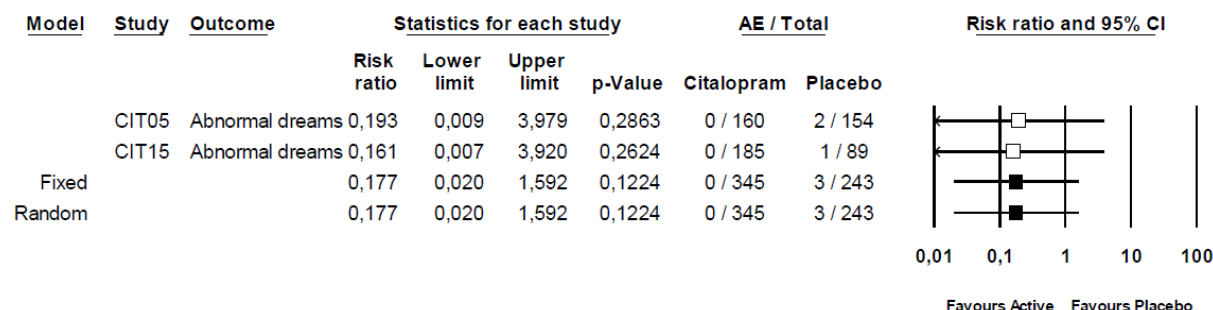


Abbildung 4-159: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Abnorme Träume (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,9371$; [CIT05 = 99003, CIT15 = 89306; 89303 nicht dargestellt, da dieses UE in keinem der Behandlungsarme aufgetreten ist und die verwendete Software den Komplettwert Null nicht verarbeiten kann]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,177; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Abnorme Träume zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Abnorme Träume berichteten ($p = 0,1224$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Abnorme Träume bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet. Für die Auswertung des Odds Ratio konnten ebenso wie bei der dargestellten Auswertung des Relativen Risikos 2 der 3 Citalopram-Studien verwendet werden. Die Studie 89303 floss nicht in die Berechnung der Meta-Analyse ein, da in keinem der Behandlungsarme das unerwünschte Ereignis Abnorme Träume berichtet wurde und die verwendete Analyse-Software den Komplettwert Null nicht verarbeiten kann. Bei der Auswertung der Risikodifferenz konnten die Ergebnisse aller 3 Studien berücksichtigt werden.

Tabelle 4-274: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Abnorme Träume; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,9371	0,175 \pm nz	[0,019; 1,591]	0,1216
Risikodifferenz	0,0 %	0,6970	-0,008 \pm 0,007	[-0,022; 0,006]	0,2529

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Abnorme Träume zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (OR 0,175, $p = 0,1216$; RD -0,008, $p = 0,2529$; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Abnorme Träume zeigt.

Ergebnis des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram

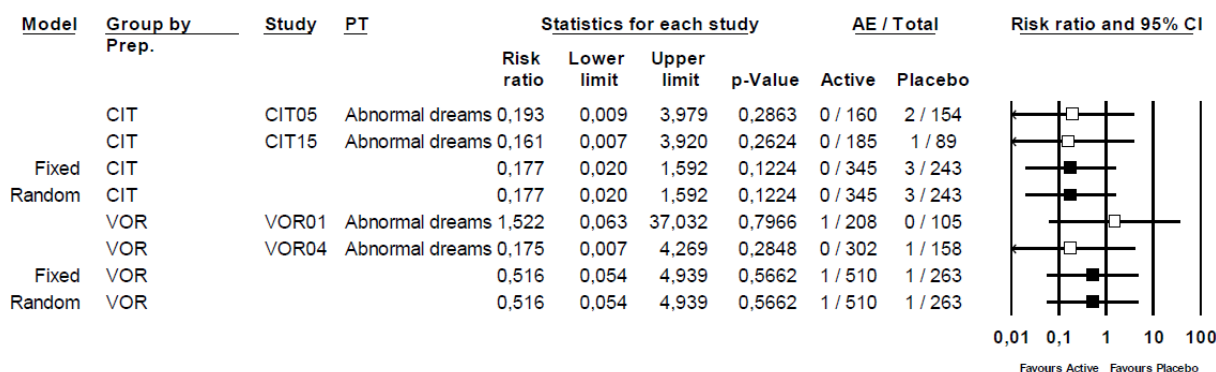


Abbildung 4-160: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Abnorme Träume (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

[VOR01 = 11492A, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT15 = 89306; 305 und 89303 nicht dargestellt, da dieses UE in keinem der Behandlungsarme aufgetreten ist und die verwendete Software den Kompletzwert Null nicht verarbeiten kann]

Tabelle 4-275: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Abnorme Träume (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich

Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	0,516	p = 0,5662 [0,054; 4,939]	0,0 % p = 0,3478	2,917 [0,125; 68,077]	p = 0,5054
Citalopram vs Placebo	0,177	p = 0,1224 [0,020; 1,592]	0,0 % p = 0,9371		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt bei homogener Datenlage (Vortioxetin I²=0,0 %, p = 0,3478; Citalopram I²=0,0 %, p = 0,9371) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 2,917 [0,125; 68,077]; p = 0,5054; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Abnorme Träume.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Abnorme Träume auftritt, vergleichbar.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Abnorme Träume bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet. Für die Auswertung des Odds Ratio konnte ebenso wie bei der dargestellten Auswertung des Relativen Risikos 2 der 3 Vortioxetin-Studien und 2 der 3 Citalopram-Studien verwendet werden. Die Studien 305 und 89303 flossen nicht in die Berechnung des indirekten Vergleichs ein, da in keinem der Behandlungsarme das unerwünschte Ereignis Abnorme Träume berichtet wurde und die verwendete Analyse-Software den Kompletzwert Null nicht verarbeiten kann. Bei der Auswertung der Risikodifferenz konnten sowohl für Vortioxetin als auch für Citalopram die Ergebnisse aller 3 Studien berücksichtigt werden.

Tabelle 4-276: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Abnorme Träume; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Hetero-genität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Effektgröße± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Effektgröße ± SE [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio					
Vortioxetin vs Placebo	0,514 ± nz	p = 0,5653 [0,053; 4,967]	0,0 % p = 0,3477	2,943 [0,124; 69,804]	p = 0,5040
Citalopram vs Placebo	0,175 ± nz	p = 0,1216 [0,019; 1,591]	0,0 % p = 0,9371		
Risikodifferenz					
Vortioxetin vs Placebo	-0,001 ± 0,004	p = 0,8793 [-0,009; 0,007]	0,0 % p = 0,6390	0,007 [-0,008; 0,023]	p = 0,3626
Citalopram vs Placebo	-0,008 ± 0,007	p = 0,2529 [-0,022; 0,006]	0,0 % p = 0,6970		
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Abnorme Träume zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch

der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage im indirekten Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (OR 2,943, $p = 0,5040$; RD 0,007, $p = 0,3626$; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Abnorme Träume zeigt.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse der Meta-Analysen und dieses indirekten Vergleich sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland. Ebenso entsprach die Behandlung in den Citalopram-Studien dem Zulassungsstatus von Citalopram in Deutschland.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

➤ Schwindel

Ergebnisse der Meta-Analyse Vortioxetin versus Placebo

Die europäischen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

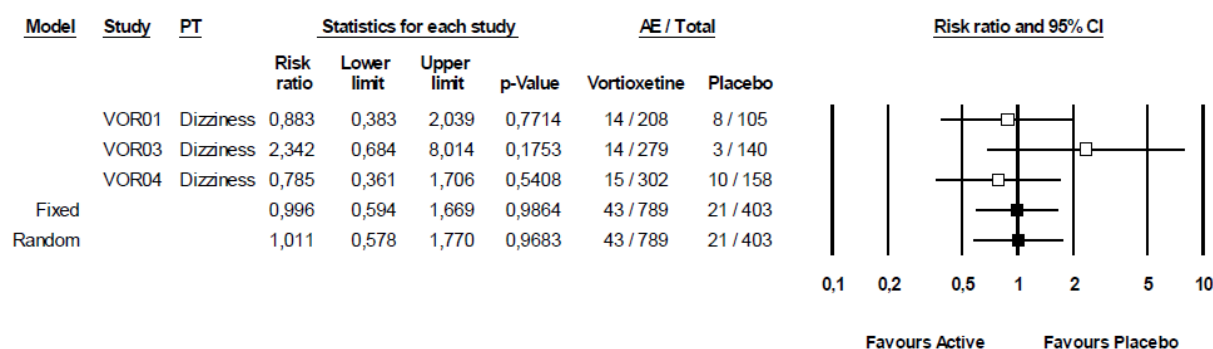


Abbildung 4-161: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schwindel (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=12,9\%$, $p = 0,3173$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,011; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schwindel zeigt bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin

und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Schwindel berichteten ($p = 0,9683$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schwindel bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-277: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schwindel; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	13,9 %	0,3132	1,020 ± nz	[0,562; 1,854]	0,9472
Risikodifferenz	20,3 %	0,2853	0,007 ± 0,015	[-0,022; 0,037]	0,6125

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schwindel zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Schwindel berichteten (OR 1,020, $p = 0,9472$; RD 0,007, $p = 0,6125$; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schwindel zeigt.

Ergebnisse der Meta-Analyse Citalopram versus Placebo

Die europäischen Citalopram-Studien 99003, 89303 und 89306 sind aufgrund des Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

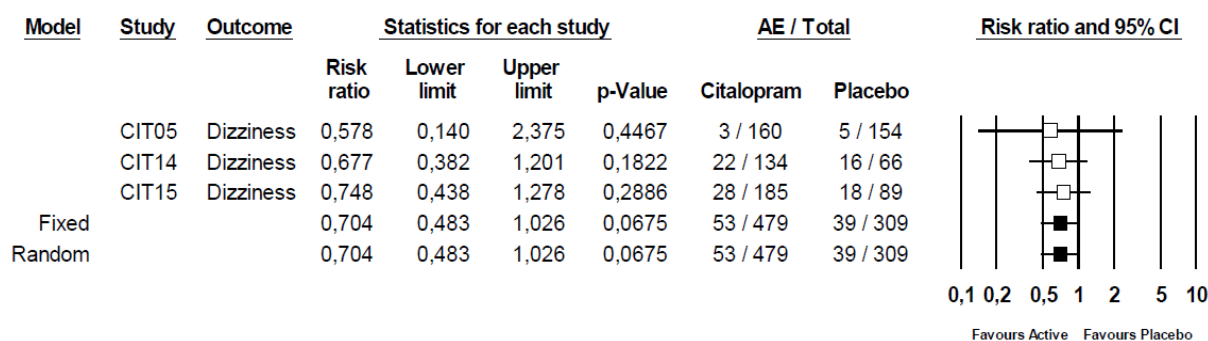


Abbildung 4-162: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schwindel (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,9310$; [CIT14 = 89303, CIT05 = 99003, CIT15 = 89306]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,704; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schwindel zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Schwindel berichteten ($p = 0,0675$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schwindel bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-278: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schwindel; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Gesamteffekt- schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,9456	0,652 \pm nz	[0,411; 1,033]	0,0686
Risikodifferenz	0,0 %	0,5018	-0,022 \pm 0,016	[-0,054; 0,010]	0,1735

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schwindel zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (OR 0,652, $p = 0,0686$; RD -0,022, $p = 0,1735$; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schwindel zeigt.

Ergebnis des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram

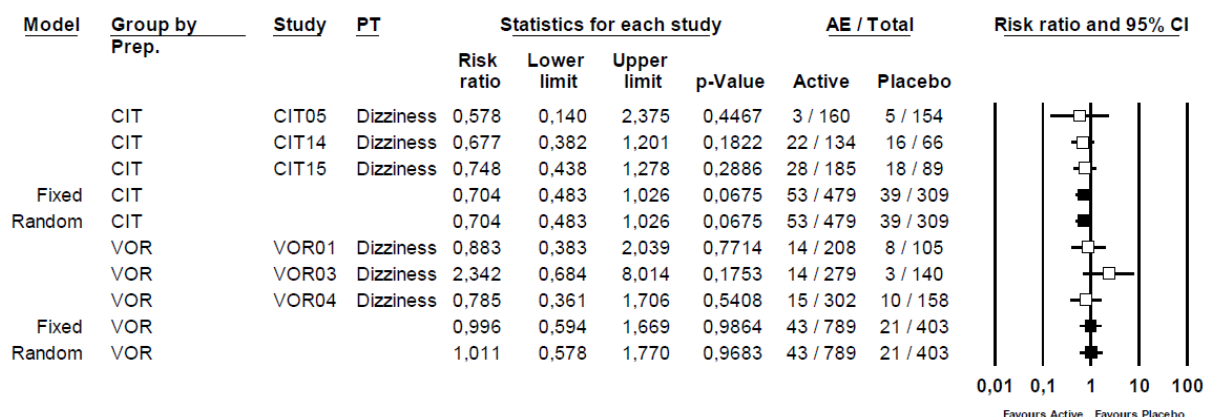


Abbildung 4-163: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schwindel (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Tabelle 4-279: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schwindel (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation

Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	1,011	p = 0,9683 [0,578; 1,770]	12,9 % p = 0,3173	1,438 [0,732; 2,822]	p = 0,2917
Citalopram vs Placebo	0,704	p = 0,0675 [0,483; 1,026]	0,0 % p = 0,9310		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage (Vortioxetin I²=12,9 %, p = 0,3173; Citalopram I²=0,0 %, p = 0,9310) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,438 [0,732; 2,822]; p = 0,2917; Random Effect Model) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schwindel.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Schwindel auftritt, vergleichbar.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schwindel bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-280: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schwindel; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Hetero-genität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Effektgröße± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Effektgröße ± SE [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio					
Vortioxetin vs Placebo	1,020 ± nz	p = 0,9472 [0,562; 1,854]	13,9 % p = 0,3132	1,566 [0,737; 3,328]	p = 0,2439
Citalopram vs Placebo	0,652 ± nz	p = 0,0686 [0,411; 1,033]	0,0 % p = 0,9456		
Risikodifferenz					
Vortioxetin vs Placebo	0,007 ± 0,015	p = 0,6125 [-0,022; 0,037]	20,3 % p = 0,2853	0,030 [-0,013; 0,073]	p = 0,1780
Citalopram vs Placebo	-0,022 ± 0,016	p = 0,1735 [-0,054; 0,010]	0,0 % p = 0,5018		
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schwindel zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage im indirekten Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (OR 1,566, p = 0,2439; RD 0,030, p = 0,1780; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schwindel zeigt.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse der Meta-Analysen und dieses indirekten Vergleich sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland. Ebenso entsprach die Behandlung in den Citalopram-Studien dem Zulassungsstatus von Citalopram in Deutschland.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

➤ Übelkeit

Ergebnisse der Meta-Analyse Vortioxetin versus Placebo

Die europäischen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

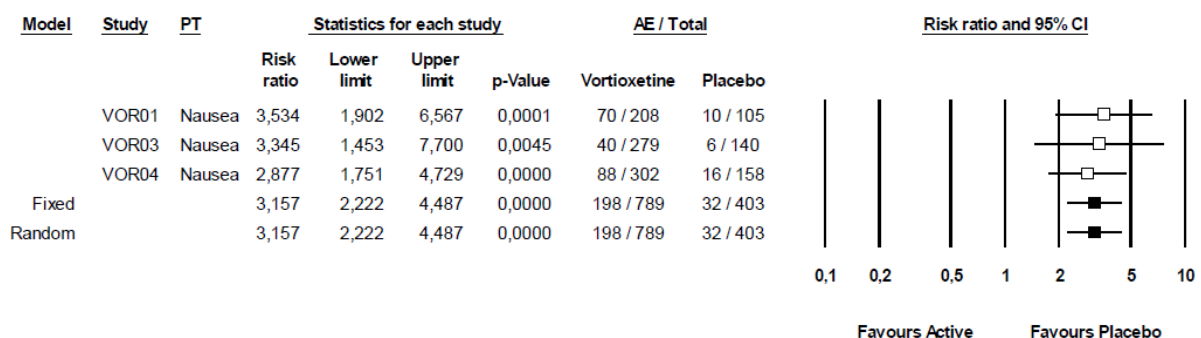


Abbildung 4-164: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0$ %, $p = 0,8696$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (3,157; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit zeigt bei homogener Datenlage unter Vortioxetin einen statistisch signifikant höheren Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Übelkeit berichteten, im Vergleich zu Placebo ($p < 0,0001$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-281: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,8255	4,001 ± nz	[2,686; 5,960]	<0,0001
Risikodifferenz	77,7 %	0,0113	0,172± 0,043	[0,089; 0,0256]	<0,0001

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit zeigt der Gesamteffektschätzer Odds Ratio bei homogener Datenlage einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (4,001, $p < 0,0001$; *Random Effect Model*).

Der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz zeigt bei einem Beleg für eine substantielle Heterogenität der Datenlage ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Übelkeit berichteten (0,172, $p < 0,0001$; *Random Effect Model*). Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

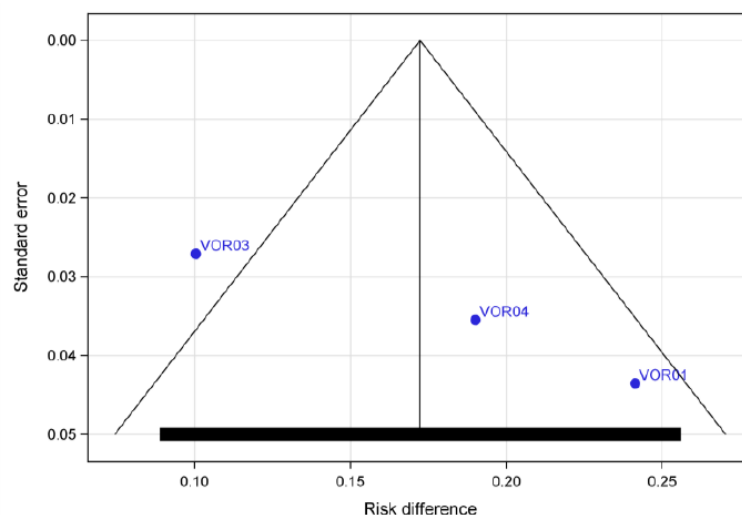


Abbildung 4-165: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit (Risikodifferenz) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: I²=77,7 %, p = 0,0113; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse, die einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit zeigt.

Ergebnisse der Meta-Analyse Citalopram versus Placebo

Die europäischen Citalopram-Studien 99003, 89303 und 89306 sind aufgrund des Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Es liegt kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

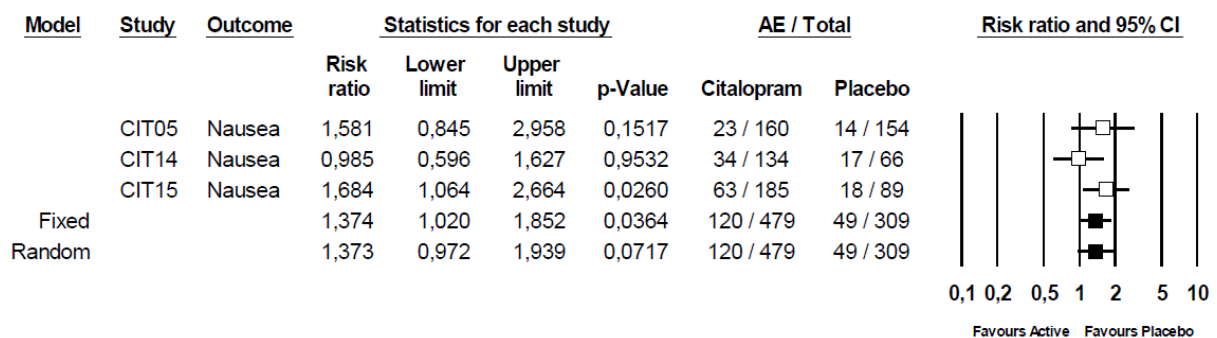


Abbildung 4-166: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=24,1\%$, $p = 0,2678$; [CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,373; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit zeigt bei fehlendem Hinweis auf Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Übelkeit berichteten ($p = 0,0717$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-282: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	23,5 %	0,2708	1,522 ± nz	[0,986; 2,348]	0,0578
Risikodifferenz	33,0 %	0,2246	0,065 ± 0,035	[-0,005; 0,135]	0,0668

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (OR 1,522, p = 0,0578; RD 0,065, p = 0,0668; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit zeigt.

Ergebnis des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram

Model	Group by Prep.	Study	PT	Statistics for each study				AE / Total		Risk ratio and 95% CI
				Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Active	Placebo	
	CIT	CIT05	Nausea	1,581	0,845	2,958	0,1517	23 / 160	14 / 154	
	CIT	CIT14	Nausea	0,985	0,596	1,627	0,9532	34 / 134	17 / 66	
	CIT	CIT15	Nausea	1,684	1,064	2,664	0,0260	63 / 185	18 / 89	
Fixed	CIT			1,374	1,020	1,852	0,0364	120 / 479	49 / 309	
Random	CIT			1,373	0,972	1,939	0,0717	120 / 479	49 / 309	
	VOR	VOR01	Nausea	3,534	1,902	6,567	0,0001	70 / 208	10 / 105	
	VOR	VOR03	Nausea	3,345	1,453	7,700	0,0045	40 / 279	6 / 140	
	VOR	VOR04	Nausea	2,877	1,751	4,729	0,0000	88 / 302	16 / 158	
Fixed	VOR			3,157	2,222	4,487	0,0000	198 / 789	32 / 403	
Random	VOR			3,157	2,222	4,487	0,0000	198 / 789	32 / 403	

Abbildung 4-167: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Übelkeit (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Tabelle 4-283: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Übelkeit (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich

Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	3,157	p < 0,0001 [2,222; 4,487]	0,0 % p = 0,8696	2,299 [1,405; 3,763]	p = 0,0009
Citalopram vs Placebo	1,373	p = 0,0717 [0,972; 1,939]	24,1 % p = 0,2678		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt bei homogener Datenlage (Vortioxetin I²=0,0 %, p = 0,8696; Citalopram I²=24,1 %, p = 0,2678) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 2,299 [1,405; 3,763]; p = 0,0009; *Random Effect Model*) zum Vorteil für Citalopram für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Übelkeit.

Unter der Behandlung mit Vortioxetin ist der Anteil der Patienten, die das unerwünschte Ereignis Übelkeit berichteten, statistisch signifikant höher als unter der Behandlung mit Citalopram.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Übelkeit bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-284: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Übelkeit; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Hetero-genität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Effektgröße± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Effektgröße ± SE [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio					
Vortioxetin vs Placebo	4,001 ± nz	p < 0,0001 [2,686; 5,960]	0,0 % p = 0,8255	2,629 [1,459; 4,739]	p = 0,0013
Citalopram vs Placebo	1,522 ± nz	p = 0,0578 [0,986; 2,348]	23,5 % p = 0,2708		
Risikodifferenz					
Vortioxetin vs Placebo	0,172 ± 0,043	p < 0,0001 [0,089; 0,256]	77,7 % p = 0,0113	0,107 [-0,001; 0,216]	p = 0,0530
Citalopram vs Placebo	0,065 ± 0,035	p = 0,0668 [-0,005; 0,135]	33,0 % p = 0,2246		
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Übelkeit zeigt der Gesamteffektschätzer Odds Ratio bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage im indirekten Vergleich einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram zum Vorteil von Citalopram (2,629, p = 0,0013; *Random Effect Model*). Der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz zeigt bei einem Beleg für eine substantielle Heterogenität der Datenlage im indirekten Vergleich einen statistisch Trend zum Unterschied zum Vorteil für Citalopram (0,107, p = 0,0530; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit bzw. weisen in die gleiche Richtung wie das Ergebnis der Primäranalyse, das einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Übelkeit zeigt.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse der Meta-Analysen und dieses indirekten Vergleich sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland. Ebenso entsprach die Behandlung in den Citalopram-Studien dem Zulassungsstatus von Citalopram in Deutschland.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

➤ Diarrhö

Ergebnisse der Meta-Analyse Vortioxetin versus Placebo

Die europäischen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

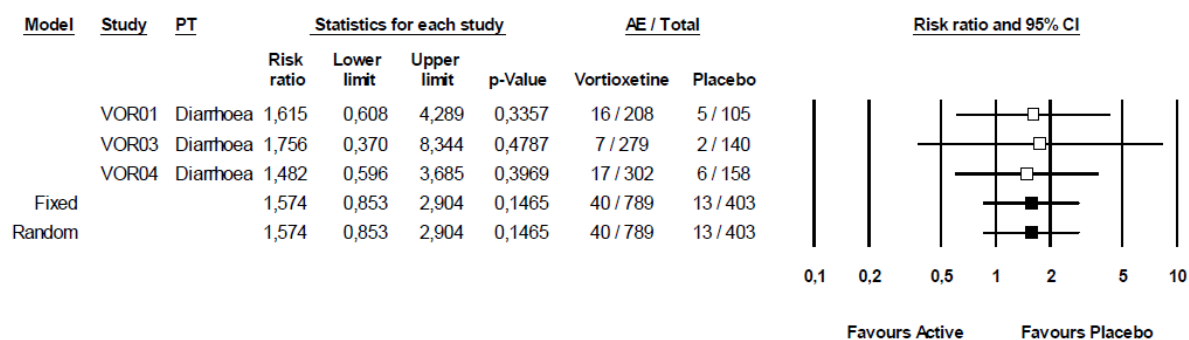


Abbildung 4-168: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Diarrhö (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0$ %, $p = 0,9810$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,574; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Diarrhö zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Diarrhö berichteten ($p = 0,1465$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Diarrhö bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-285: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Diarrhö; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,9821	1,611 ± nz	[0,849; 3,055]	0,1443
Risikodifferenz	0,0 %	0,8257	0,015 ± 0,011	[-0,005; 0,036]	0,1406

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Diarrhö zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Diarrhö berichteten (OR 1,611, p = 0,1443; RD 0,015, p = 0,1406, *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Diarrhö zeigt.

Ergebnisse der Meta-Analyse Citalopram versus Placebo

Die europäischen Citalopram-Studien 99003, 89303 und 89306 sind aufgrund des Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

Model	Study	Outcome	Statistics for each study				AE / Total		Risk ratio and 95% CI
			Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Citalopram	Placebo	
	CIT05	Diarrhoea	2,310	0,833	6,403	0,1075	12 / 160	5 / 154	
	CIT14	Diarrhoea	5,459	0,306	97,273	0,2481	5 / 134	0 / 66	
	CIT15	Diarrhoea	1,443	0,152	13,679	0,7492	3 / 185	1 / 89	
Fixed			2,329	0,963	5,637	0,0608	20 / 479	6 / 309	
Random			2,329	0,963	5,637	0,0608	20 / 479	6 / 309	

0,01 0,1 1 10 100
Favours Active Favours Placebo

Abbildung 4-169: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Diarrhö (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: I²=0,0 %, p = 0,7748; [CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (2,329; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Diarrhö zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch

signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Diarrhö berichteten ($p = 0,0608$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Diarrhö bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-286: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Diarrhö; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,7711	2,420 \pm nz	[0,967; 6,057]	0,0590
Risikodifferenz	23,3 %	0,2714	0,023 \pm 0,013	[-0,002; 0,047]	0,0701

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Diarrhö zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (OR 2,420, $p = 0,0590$; RD 0,023, $p = 0,0701$; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Diarrhö zeigt.

Ergebnis des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram

Model	Group by Prep.	Study	PT	Statistics for each study				AE / Total		Risk ratio and 95% CI
				Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Active	Placebo	
	CIT	CIT05	Diarrhoea	2,310	0,833	6,403	0,1075	12 / 160	5 / 154	
	CIT	CIT14	Diarrhoea	5,459	0,306	97,273	0,2481	5 / 134	0 / 66	
	CIT	CIT15	Diarrhoea	1,443	0,152	13,679	0,7492	3 / 185	1 / 89	
Fixed	CIT			2,329	0,963	5,637	0,0608	20 / 479	6 / 309	
Random	CIT			2,329	0,963	5,637	0,0608	20 / 479	6 / 309	
	VOR	VOR01	Diarrhoea	1,615	0,608	4,289	0,3357	16 / 208	5 / 105	
	VOR	VOR03	Diarrhoea	1,756	0,370	8,344	0,4787	7 / 279	2 / 140	
	VOR	VOR04	Diarrhoea	1,482	0,596	3,685	0,3969	17 / 302	6 / 158	
Fixed	VOR			1,574	0,853	2,904	0,1465	40 / 789	13 / 403	
Random	VOR			1,574	0,853	2,904	0,1465	40 / 789	13 / 403	

Abbildung 4-170: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Diarrhö (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Tabelle 4-287: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Diarrhö (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich - Zielpopulation

Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	1,574	p = 0,1465 [0,853; 2,904]	0,0 % p = 0,981 0	0,676 [0,231; 1,980]	p = 0,474 9
Citalopram vs Placebo	2,329	p = 0,0608 [0,963; 5,637]	0,0 % p = 0,774 8		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt bei homogener Datenlage (Vortioxetin I²=0,0 %, p = 0,9810; Citalopram I²=0,0 %, p = 0,7748) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,676 [0,231; 1,980]; p = 0,4749; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Diarrhö.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Diarrhö auftritt, vergleichbar.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Diarrhö bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-288: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Diarrhö; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Hetero-genität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Effektgröße ± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Effektgröße ± SE [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio					
Vortioxetin vs Placebo	1,611 ± nz	p = 0,1443 [0,849; 3,055]	0,0 % p = 0,982 1	0,666 [0,217; 2,037]	p = 0,4758
Citalopram vs Placebo	2,420 ± nz	p = 0,0590 [0,967; 6,057]	0,0 % p = 0,771 1		
Risikodifferenz					
Vortioxetin vs Placebo	0,015 ± 0,011	p = 0,1406 [-0,005; 0,036]	0,0 % p = 0,825 7	-0,007 [-0,039; 0,025]	p = 0,6565
Citalopram vs Placebo	0,023 ± 0,013	p = 0,0701 [-0,002; 0,047]	23,3 % p = 0,271 4		
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Diarrhö zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage im indirekten Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (OR 0,666, p = 0,4758; RD -0,007, p = 0,6565; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Diarrhö zeigt.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse der Meta-Analysen und dieses indirekten Vergleich sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in

Deutschland. Ebenso entsprach die Behandlung in den Citalopram-Studien dem Zulassungsstatus von Citalopram in Deutschland.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

➤ Obstipation

Ergebnisse der Meta-Analyse Vortioxetin versus Placebo

Die europäischen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

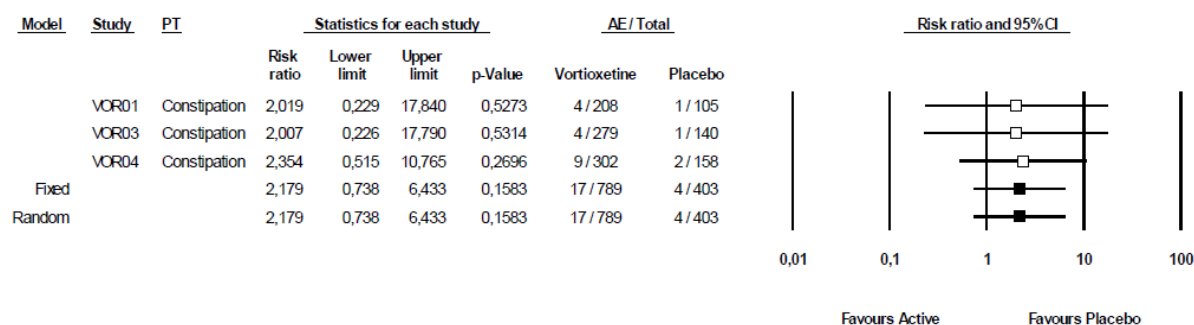


Abbildung 4-171: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Obstipation (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,9900$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (2,179; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Obstipation zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Obstipation berichteten ($p = 0,1583$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Obstipation bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-289: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Obstipation; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-	Heterogenität	Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)
---------------	---------------	---------------------------------------------

schätzer	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,9891	2,207 ± nz	[0,737; 6,608]	0,1571
Risikodifferenz	0,0 %	0,8337	0,011 ± 0,007	[-0,003; 0,024]	0,1253

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Obstipation zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Obstipation berichteten (OR 2,207, p = 0,1571; RD 0,011, p = 0,1253; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Obstipation zeigt.

Ergebnisse der Meta-Analyse Citalopram versus Placebo

Die europäischen Citalopram-Studien 99003, 89303 und 89306 sind aufgrund des Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Es liegt kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

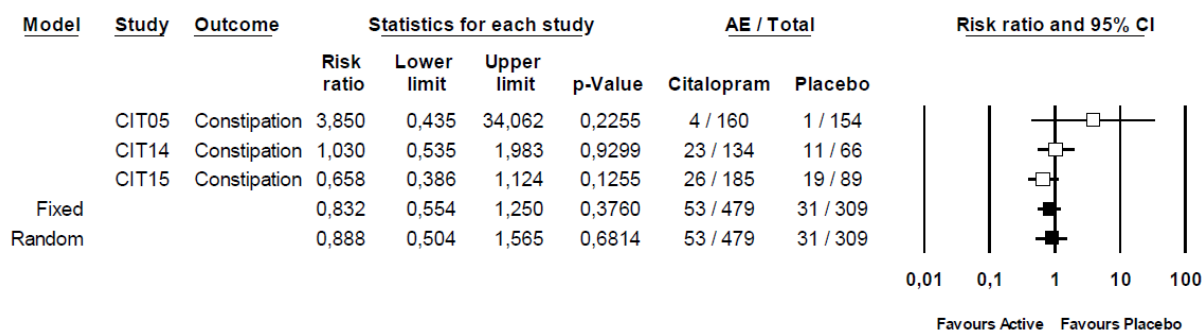


Abbildung 4-172: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Obstipation (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: I²=34,2 %, p = 0,2187; [CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,888; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Obstipation zeigt bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Obstipation berichteten (p = 0,6814).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Obstipation bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-290: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt *Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Obstipation*; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	36,1 %	0,2092	0,888 ± nz	[0,448; 1,763]	0,7350
Risikodifferenz	34,9 %	0,2150	-0,002 ± 0,026	[-0,052; 0,049]	0,9517

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Obstipation zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (OR 0,888, p = 0,7350; RD -0,002, p = 0,9517; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Obstipation zeigt.

Ergebnis des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram

Model	Group by Prep.	Study	PT	Statistics for each study				AE / Total		Risk ratio and 95% CI
				Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Active	Placebo	
	CIT	CIT05	Constipation	3,850	0,435	34,062	0,2255	4 / 160	1 / 154	
	CIT	CIT14	Constipation	1,030	0,535	1,983	0,9299	23 / 134	11 / 66	
	CIT	CIT15	Constipation	0,658	0,386	1,124	0,1255	26 / 185	19 / 89	
Fixed	CIT			0,832	0,554	1,250	0,3760	53 / 479	31 / 309	
Random	CIT			0,888	0,504	1,565	0,6814	53 / 479	31 / 309	
	VOR	VOR01	Constipation	2,019	0,229	17,840	0,5273	4 / 208	1 / 105	
	VOR	VOR03	Constipation	2,007	0,226	17,790	0,5314	4 / 279	1 / 140	
	VOR	VOR04	Constipation	2,354	0,515	10,765	0,2696	9 / 302	2 / 158	
Fixed	VOR			2,179	0,738	6,433	0,1583	17 / 789	4 / 403	
Random	VOR			2,179	0,738	6,433	0,1583	17 / 789	4 / 403	

Abbildung 4-173: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Obstipation (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Tabelle 4-291: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Obstipation (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich -Zielpopulation

Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	2,179	p = 0,1583 [0,738; 6,433]	0,0 % p = 0,990 0	2,454 [0,723; 8,327]	p = 0,149 8
Citalopram vs Placebo	0,888	p = 0,6814 [0,504; 1,565]	34,2 % p = 0,218 7		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage (Vortioxetin I²=0,0 %, p = 0,9900; Citalopram I²=34,2 %, p = 0,2187) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 2,454 [0,723; 8,327]; p = 0,1498; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Obstipation.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Obstipation auftritt, vergleichbar.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Obstipation bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-292: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Obstipation; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

Gesamteffekt- schätzer Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Effektgröße ± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Effektgröße ± SE [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio					

Vortioxetin vs Placebo	2,207 ± nz	p = 0,1571 [0,737; 6,608]	0,0 % p = 0,989 1	2,484 [0,682; 9,053]	p = 0,1678
Citalopram vs Placebo	0,888 ± nz	p = 0,7350 [0,448; 1,763]	36,1 % p = 0,209 2		
Risikodifferenz					
Vortioxetin vs Placebo	0,011 ± 0,007	p = 0,1253 [-0,003; 0,024]	0,0 % p = 0,833 7	0,012 [-0,040; 0,064]	p = 0,6486
Citalopram vs Placebo	-0,002 ± 0,026	p = 0,9517 [-0,052; 0,049]	34,9 % p = 0,215 0		
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Obstipation zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage im indirekten Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (OR 2,484, p = 0,1678; RD 0,012, p = 0,6486; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Obstipation zeigt.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse der Meta-Analysen und dieses indirekten Vergleich sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland. Ebenso entsprach die Behandlung in den Citalopram-Studien dem Zulassungsstatus von Citalopram in Deutschland.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

➤ Erbrechen

Ergebnisse der Meta-Analyse Vortioxetin versus Placebo

Die europäischen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien,

Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

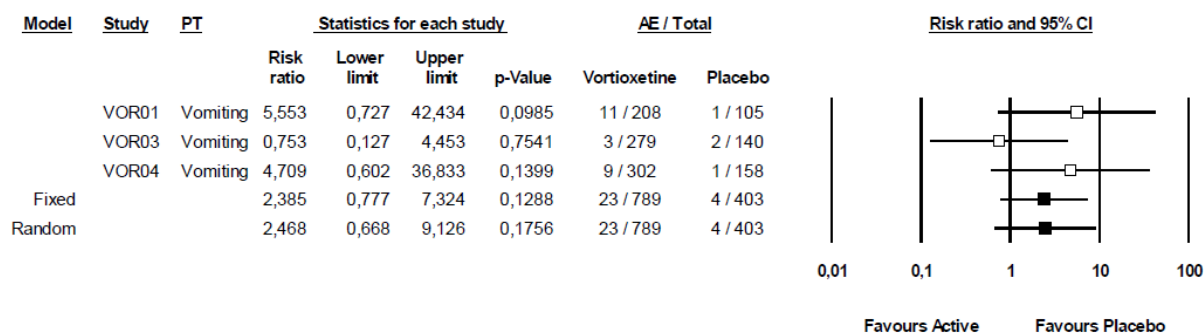


Abbildung 4-174: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=25,9\%$, $p = 0,2592$
[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (2,468; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen zeigt bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Erbrechen berichteten ($p = 0,1756$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-293: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffektschätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	27,1 %	0,2538	2,525 \pm nz	[0,665; 9,578]	0,1734
Risikodifferenz	63,1 %	0,0663	0,019 \pm 0,013	[-0,007; 0,044]	0,1476

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen zeigt der Gesamteffektschätzer Odds Ratio bei fehlendem Hinweis auf

eine Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (2,525, $p = 0,1734$; *Random Effect Model*).

Der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz zeigt bei einem Hinweis auf eine substantielle Heterogenität der Datenlage ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Erbrechen berichteten (0,019, $p = 0,1476$; *Random Effect Model*). Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

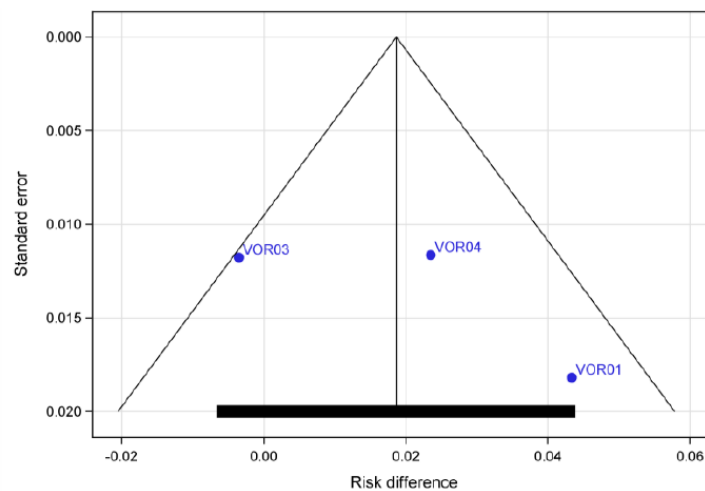


Abbildung 4-175: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen (Risikodifferenz) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=63,1\%$, $p = 0,0663$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen zeigt.

Ergebnisse der Meta-Analyse Citalopram versus Placebo

Die europäischen Citalopram-Studien 99003, 89303 und 89306 sind aufgrund des Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Es liegt kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

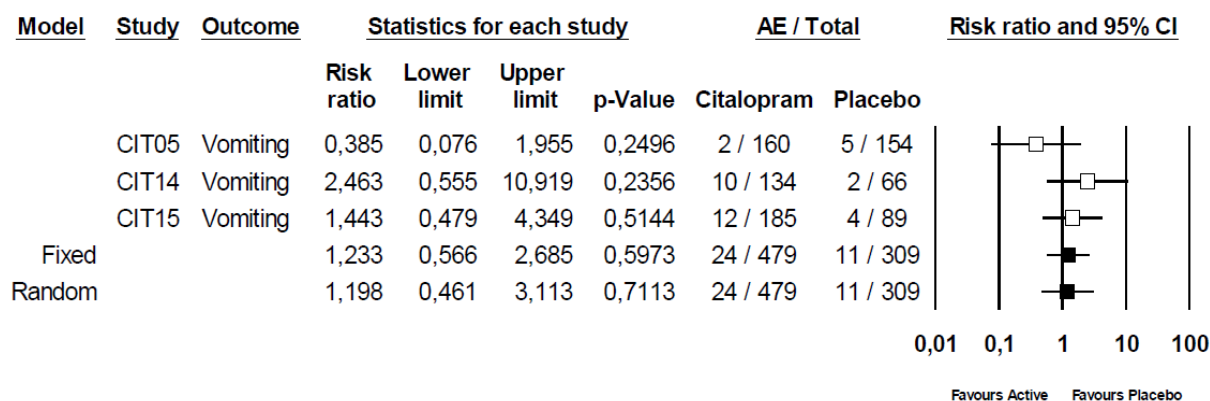


Abbildung 4-176: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=30,5\%$, $p = 0,2371$; [CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,198; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen zeigt bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Erbrechen berichteten ($p = 0,7113$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-294: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Gesamteffektschätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	31,8 %	0,2308	1,205 \pm nz	[0,443; 3,279]	0,7149
Risikodifferenz	49,4 %	0,1385	0,008 \pm 0,020	[-0,031; 0,047]	0,6895

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen zeigt der Gesamteffektschätzer Odds Ratio bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (1,205, $p = 0,7149$; *Random Effect Model*).

Der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz zeigt bei einem Hinweis auf eine moderate Heterogenität der Datenlage ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (0,008, $p = 0,6895$; *Random Effect Model*). Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der

Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

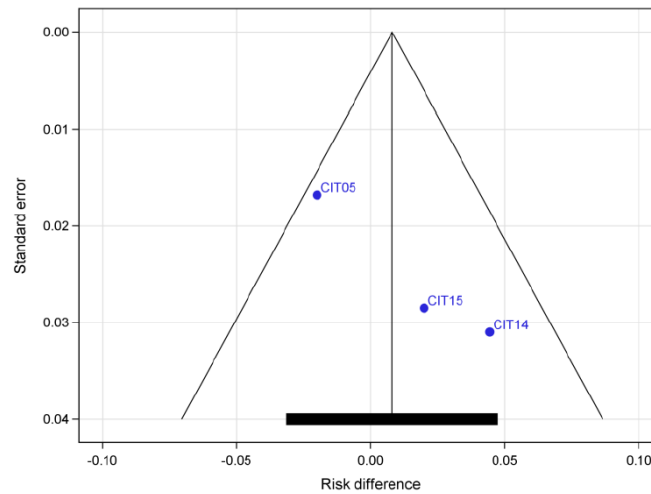


Abbildung 4-177: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen (Risikodifferenz) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=49,4\%$, $p = 0,1385$; [CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen zeigt.

Ergebnis des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram

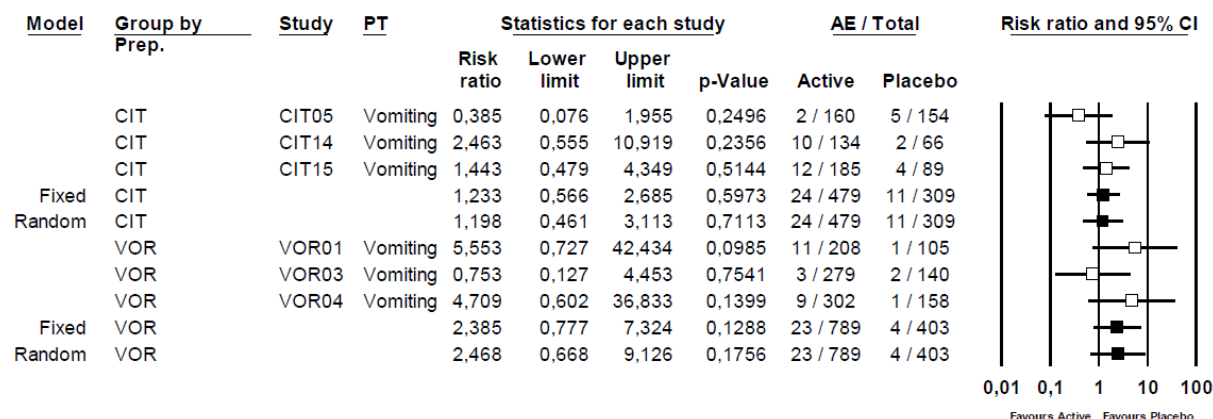


Abbildung 4-178: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Erbrechen (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation
 [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Tabelle 4-295: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Erbrechen (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation

Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	2,468	p = 0,1756 [0,668; 9,126]	25,9 % p = 0,259 2	2,061 [0,408; 10,407]	p = 0,381 4
Citalopram vs Placebo	1,198	p = 0,7113 [0,461; 3,113]	30,5 % p = 0,237 1		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage (Vortioxetin I²=25,9 %, p = 0,2592; Citalopram I²=30,5 %, p = 0,2371) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 2,061 [0,408; 10,407]; p = 0,3814; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Erbrechen.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Erbrechen auftritt, vergleichbar.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Erbrechen bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-296: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Erbrechen; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

Gesamteffekt- schätzer Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Hetero- genität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Effektgröße ± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Effektgröße ± SE [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio					
Vortioxetin vs Placebo	2,525 ± nz	p = 0,1734 [0,665; 9,578]	27,1 % p = 0,253 8	2,095 [0,395; 11,098]	p = 0,3846
Citalopram vs Placebo	1,205 ± nz	p = 0,7149 [0,443; 3,279]	31,8 % p = 0,230 8		
Risikodifferenz					
Vortioxetin vs Placebo	0,019 ± 0,013	p = 0,1476 [-0,007; 0,044]	63,1 % p = 0,066 3	0,011 [-0,036; 0,057]	p = 0,6572
Citalopram vs Placebo	0,008 ± 0,020	p = 0,6895 [-0,031; 0,047]	49,4 % p = 0,138 5		
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Erbrechen zeigt der Gesamteffektschätzer Odds Ratio bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage im indirekten Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (2,095, p = 0,3846; *Random Effect Model*). Der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz zeigt bei einem Hinweis auf substantielle Heterogenität der Datenlage im indirekten Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (0,011, p = 0,6572; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Erbrechen zeigt.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse der Meta-Analysen und dieses indirekten Vergleich sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland. Ebenso entsprach die Behandlung in den Citalopram-Studien dem Zulassungsstatus von Citalopram in Deutschland.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

➤ Pruritus generalisiert

Ergebnisse der Meta-Analyse Vortioxetin versus Placebo

Die europäischen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

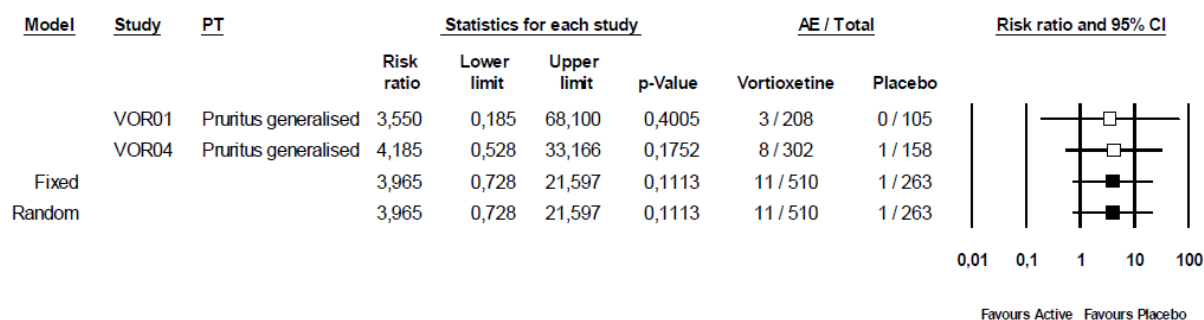


Abbildung 4-179: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Pruritus generalisiert (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0$ %, $p = 0,9257$

[VOR01 = 11492A, VOR04 = 13267A; 305 nicht dargestellt, da dieses UE in keinem der Behandlungsarme aufgetreten ist und die verwendete Software den Komplettwert Null nicht verarbeiten kann]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (3,965; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Pruritus generalisiert zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Pruritus generalisiert berichteten ($p = 0,1113$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Pruritus generalisiert bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet. Für die Auswertung des Odds Ratio konnten ebenso wie bei der dargestellten Auswertung des Relativen Risikos 2 der 3 Vortioxetin-Studien verwendet werden. Die Studie 305 floss nicht in die Berechnung der Meta-Analyse ein, da in keinem der Behandlungsarme das unerwünschte Ereignis Pruritus generalisiert berichtet wurde und die verwendete Analyse-Software den Komplettwert Null nicht verarbeiten kann. Bei der Auswertung der Risikodifferenz konnten die Ergebnisse aller 3 Studien berücksichtigt werden.

Tabelle 4-297: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Pruritus generalisiert; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,9257	4,035 ± nz	[0,731; 22,276]	0,1095
Risikodifferenz	39,8 %	0,1900	0,008 ± 0,007	[-0,005; 0,021]	0,2008

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Pruritus generalisiert zeigt der Gesamteffektschätzer Odds Ratio (4,035; *Random Effect Model*) bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (p = 0,1095).

Der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz (0,008; *Random Effect Model*) zeigt bei einem Hinweis auf moderate Heterogenität der Datenlage ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Pruritus generalisiert berichteten (p = 0,2008). Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

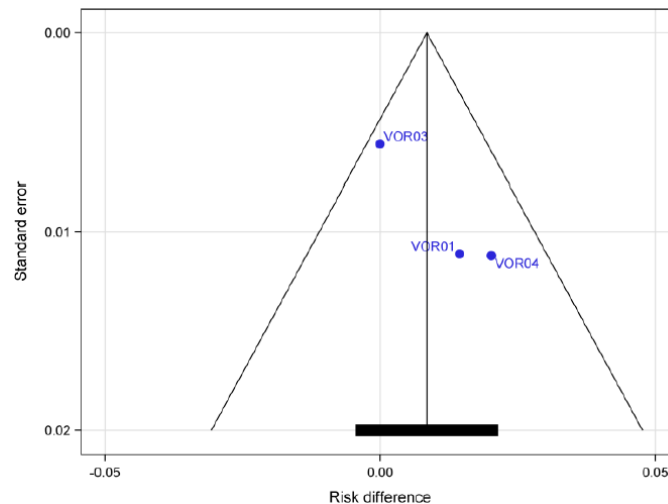


Abbildung 4-180: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Pruritus generalisiert (Risikodifferenz) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=39,8\%$, $p = 0,1900$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Pruritus generalisiert zeigt.

Ergebnisse der Meta-Analyse Citalopram versus Placebo

Die europäischen Citalopram-Studien 99003, 89303 und 89306 sind aufgrund des Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. In keinem der Behandlungsarme der 3 Citalopram-Studien ist das unerwünschte Ereignis Pruritus generalisiert berichtet worden. Eine meta-analytische Auswertung der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko und Odds Ratio ist für dieses unerwünschte Ereignis nicht möglich, da die verwendete Analyse-Software den Kompletzwert Null nicht verarbeiten kann. Die meta-analytische Auswertung des Gesamteffektschätzers Risikodifferenz ist trotz dessen möglich und soll für das unerwünschte Ereignis Pruritus generalisiert im Teil indirekter Vergleich detaillierter dargestellt werden als bei den anderen unerwünschten Ereignissen.

Ergebnis des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram

Wie oben beschrieben, trat das unerwünschte Ereignis Pruritus generalisiert in den für den indirekten Vergleich relevanten Citalopram-Studien in keinem der Behandlungsarme auf. Eine meta-analytische Auswertung ist somit nur für den Gesamteffektschätzer Risikodifferenz möglich, da die verwendete Analyse-Software den Kompletzwert Null für die Auswertung der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko und Odds Ratio nicht verarbeiten kann. Abweichend von der sonstigen Darstellung in diesem Abschnitt wird daher im Folgenden der indirekte Vergleich für den Gesamteffektschätzer Risikodifferenz detaillierter dargestellt.

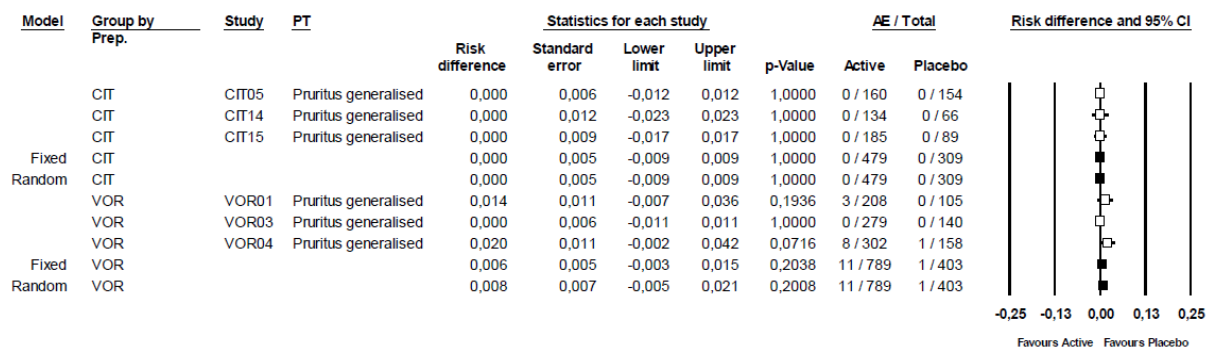


Abbildung 4-181: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Pruritus generalisiert (Risikodifferenz) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Tabelle 4-298: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Pruritus generalisiert (Risikodifferenz) aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation

Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Risiko-differenz ± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	0,008 ± 0,007	p = 0,2008 [-0,005; 0,021]	39,8 % p = 0,190 0	0,008 [-0,007; 0,024]	p = 0,296 3
Citalopram vs Placebo	0,000 ± 0,005	p=1,0000 [-0,009; 0,009]	0,0 % p=1,000		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt bei einem Hinweis auf moderate Heterogenität der Datenlage (Vortioxetin I²=39,8 %, p = 0,1900; Citalopram I²=0,0 %, p=1,000) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Risikodifferenz [95 %-KI]: 0,008 [-0,007; 0,024]; p = 0,2963; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Pruritus generalisiert.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Pruritus generalisiert auftritt, vergleichbar.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse der Meta-Analysen und dieses indirekten Vergleich sind aus den in

Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland. Ebenso entsprach die Behandlung in den Citalopram-Studien dem Zulassungsstatus von Citalopram in Deutschland.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

➤ Schläfrigkeit

Ergebnisse der Meta-Analyse Vortioxetin versus Placebo

Die europäischen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

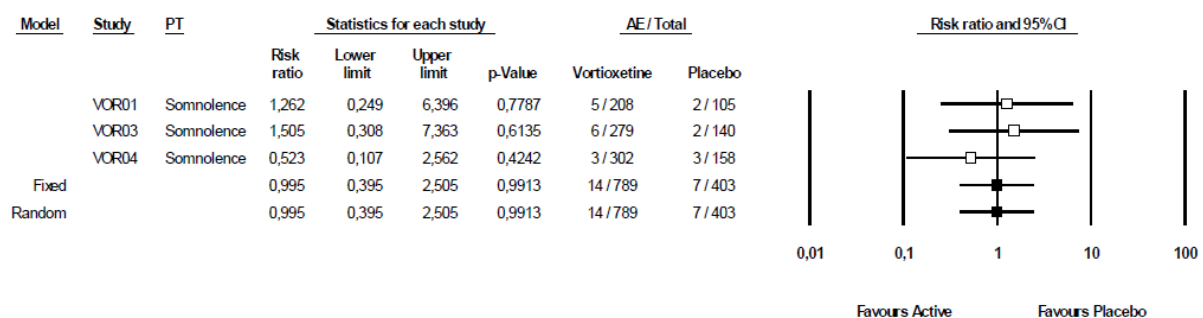


Abbildung 4-182: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schläfrigkeit (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,6149$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,995; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schläfrigkeit zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Schläfrigkeit berichteten ($p = 0,9913$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schläfrigkeit bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-299: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schläfrigkeit; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,6148	0,995 ± nz	[0,389; 2,544]	0,9908
Risikodifferenz	0,0 %	0,6293	-0,000 ± 0,008	[-0,016; 0,015]	0,9874

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schläfrigkeit zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Schläfrigkeit berichteten (OR 0,995, p = 0,9908; RD -0,000, p = 0,9874; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schläfrigkeit zeigt.

Ergebnisse der Meta-Analyse Citalopram versus Placebo

Die europäischen Citalopram-Studien 99003, 89303 und 89306 sind aufgrund des Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

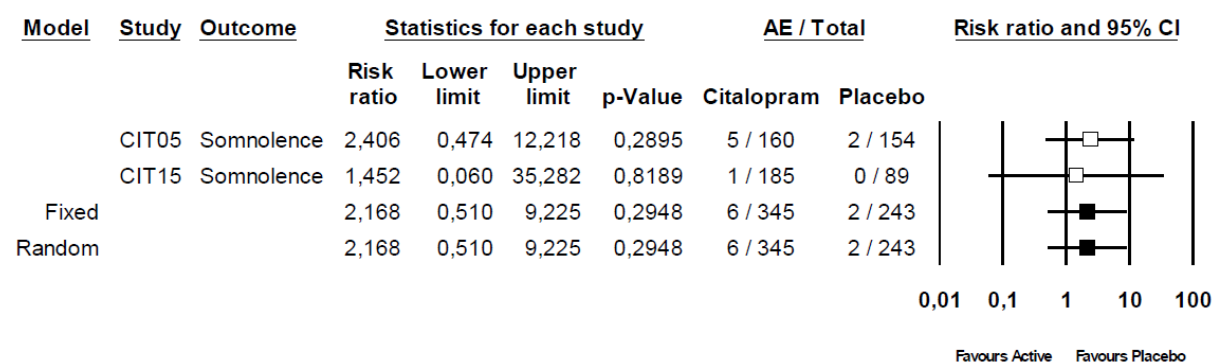


Abbildung 4-183: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schläfrigkeit (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation
 Heterogenität: I²=0,0 %, p = 0,7821; [CIT05 = 99003, CIT15 = 89306; 89303 nicht dargestellt, da dieses UE in keinem der Behandlungsarme aufgetreten ist und die verwendete Software den Kompletzwert Null nicht verarbeiten kann]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (2,168; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schläfrigkeit zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Schläfrigkeit berichteten ($p = 0,2948$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schläfrigkeit bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet. Für die Auswertung des Odds Ratio konnten ebenso wie bei der dargestellten Auswertung des Relativen Risikos 2 der 3 Citalopram-Studien verwendet werden. Die Studie 89303 floss nicht in die Berechnung der Meta-Analyse ein, da in keinem der Behandlungsarme das unerwünschte Ereignis Schläfrigkeit berichtet wurde und die verwendete Analyse-Software den Komplettwert Null nicht verarbeiten kann. Bei der Auswertung der Risikodifferenz konnten die Ergebnisse aller 3 Studien berücksichtigt werden.

Tabelle 4-300: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schläfrigkeit; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (Random Effect Model)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,7772	2,197 ± nz	[0,505; 9,567]	0,2942
Risikodifferenz	0,0 %	0,6651	0,006 ± 0,007	[-0,008; 0,019]	0,4067

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schläfrigkeit zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (OR 2,197, p = 0,2942; RD 0,006, p = 0,4067; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schläfrigkeit zeigt.

Ergebnis des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram

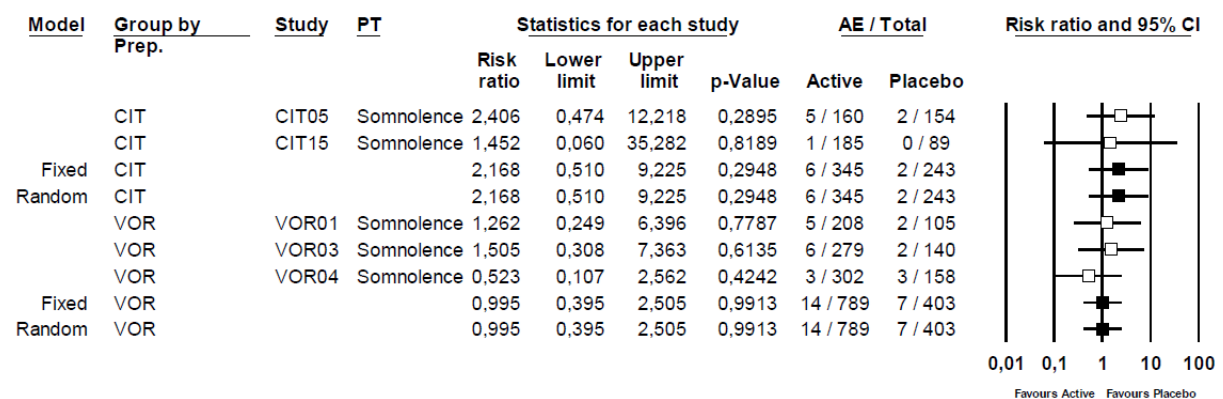


Abbildung 4-184: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schläfrigkeit (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT15 = 89306; 89303 nicht dargestellt, da dieses UE in keinem der Behandlungsarme aufgetreten ist und die verwendete Software den Kompletzwert Null nicht verarbeiten kann]

Tabelle 4-301: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schläfrigkeit (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation

Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	0,995	p = 0,9913 [0,395; 2,505]	0,0 % p = 0,6149	0,459 [0,082; 2,555]	p = 0,3739
Citalopram vs Placebo	2,168	p = 0,2948 [0,510; 9,225]	0,0 % p = 0,7821		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt bei homogener Datenlage (Vortioxetin I²=0,0 %, p = 0,6149; Citalopram I²=0,0 %, p = 0,7821) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,459 [0,082; 2,555]; p = 0,3739; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schläfrigkeit.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Schläfrigkeit auftritt, vergleichbar.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schläfrigkeit bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet. Für die Auswertung des Odds Ratio konnten ebenso wie bei der dargestellten Auswertung des Relativen Risikos Vortioxetin-Studien und 2 der 3 Citalopram-Studien verwendet werden. Die Studie 89303 floss nicht in die Berechnung des indirekten Vergleichs ein, da in keinem der Behandlungsarme das unerwünschte Ereignis Schläfrigkeit berichtet wurde und die verwendete Analyse-Software den Kompletzwert Null nicht verarbeiten kann. Bei der Auswertung der Risikodifferenz konnten sowohl für Vortioxetin als auch für Citalopram die Ergebnisse aller 3 Studien berücksichtigt werden.

Tabelle 4-302: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schläfrigkeit; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Effektstärke (Random Effect Model)	Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram
-----------------------	---------------------------------------	---------------	---------------------------------------------------

Meta-Analyse	Effektgröße \pm SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Effektgröße \pm SE [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio					
Vortioxetin vs Placebo	0,995 \pm nz	p = 0,9908 [0,389; 2,544]	0,0 % p = 0,6148	0,453 [0,079; 2,593]	p = 0,3733
Citalopram vs Placebo	2,197 \pm nz	p = 0,2942 [0,505; 9,567]	0,0 % p = 0,7772		
Risikodifferenz					
Vortioxetin vs Placebo	-0,000 \pm 0,008	p = 0,9874 [-0,016; 0,015]	0,0 % p = 0,6293	-0,006 [-0,027; 0,015]	p = 0,5762
Citalopram vs Placebo	0,006 \pm 0,007	p = 0,4067 [-0,008; 0,019]	0,0 % p = 0,6651		
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schläfrigkeit zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage im indirekten Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (OR 0,453, p = 0,3733; RD -0,006, p = 0,5762; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schläfrigkeit zeigt.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse der Meta-Analysen und dieses indirekten Vergleich sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland. Ebenso entsprach die Behandlung in den Citalopram-Studien dem Zulassungsstatus von Citalopram in Deutschland.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

➤ Schlaflosigkeit

Ergebnisse der Meta-Analyse Vortioxetin versus Placebo

Die europäischen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

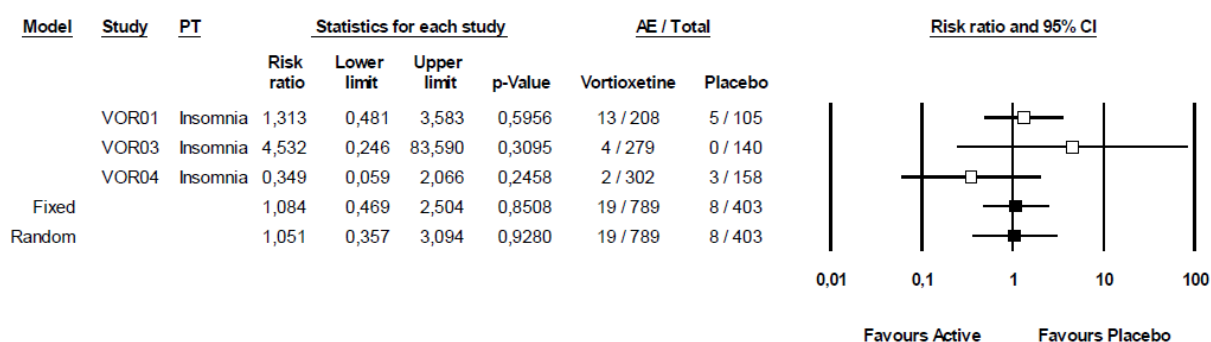


Abbildung 4-185: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=23,8\%$, $p = 0,2690$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,051; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit zeigt bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Schlaflosigkeit berichteten ($p = 0,9280$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-303: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffektschätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	24,2 %	0,2673	1,055 \pm nz	[0,347; 3,208]	0,9254
Risikodifferenz	40,5 %	0,1860	0,004 \pm 0,010	[-0,016; 0,024]	0,6819

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit zeigt der Gesamteffektschätzer Odds Ratio (1,055; *Random Effect Model*) bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p = 0,9254$).

Der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz (0,004; *Random Effect Model*) zeigt bei einem Hinweis auf moderate Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Schlaflosigkeit berichteten ($p = 0,6819$). Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

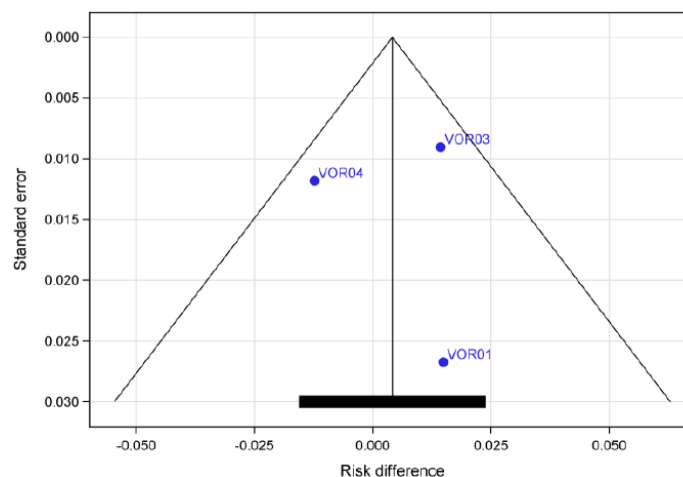


Abbildung 4-186: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit (Risikodifferenz) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=40,5\%$, $p = 0,1860$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit zeigt.

Ergebnisse der Meta-Analyse Citalopram versus Placebo

Die europäischen Citalopram-Studien 99003, 89303 und 89306 sind aufgrund des Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

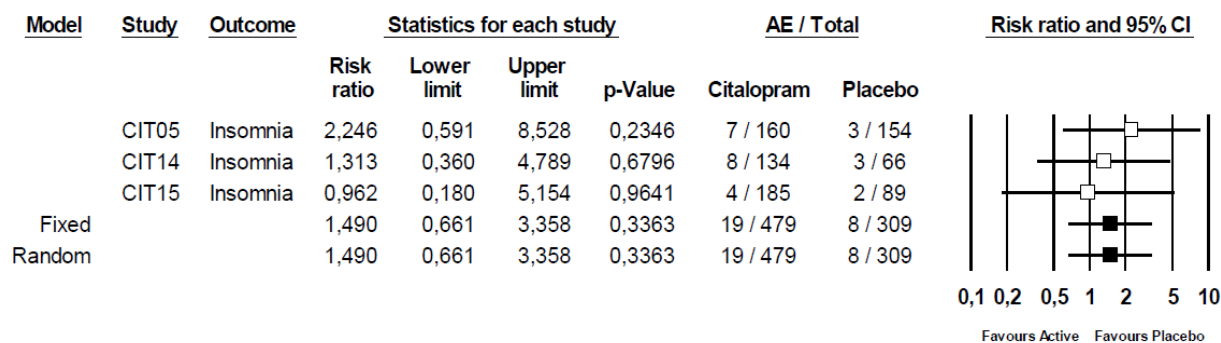


Abbildung 4-187: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,7187$; [CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,490; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Schlaflosigkeit berichteten ($p = 0,3363$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-304: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,7183	1,514 \pm nz	[0,653; 3,514]	0,3339
Risikodifferenz	0,0 %	0,6531	0,012 \pm 0,013	[-0,013; 0,036]	0,3519

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (OR 1,514, $p = 0,3339$; RD 0,012, $p = 0,3519$; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Schlaflosigkeit zeigt.

Ergebnis des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram

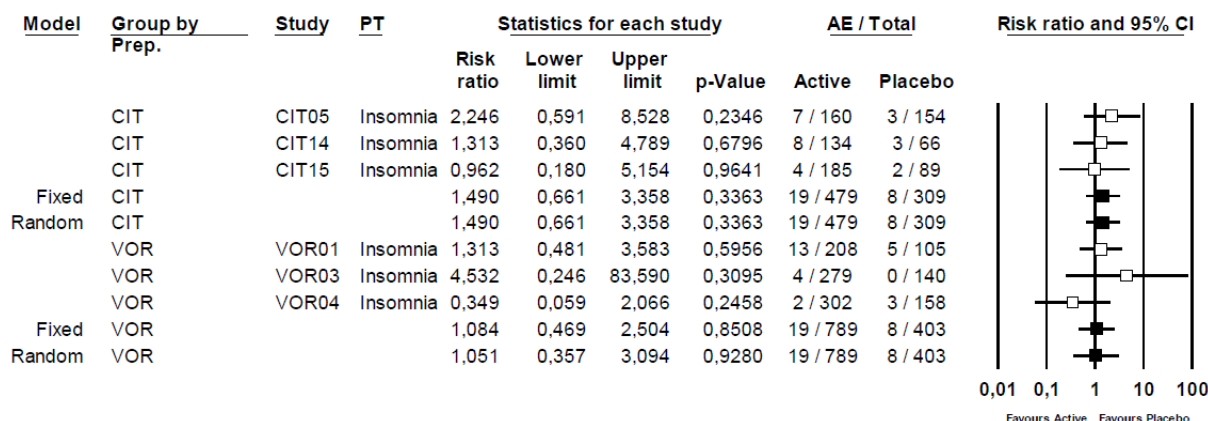


Abbildung 4-188: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schlaflosigkeit (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Tabelle 4-305: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schlaflosigkeit (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich - Zielpopulation

Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	1,051	p = 0,9280 [0,357; 3,094]	23,8 % p = 0,2690	0,705 [0,183; 2,725]	p = 0,6128
Citalopram vs Placebo	1,490	p = 0,3363 [0,661; 3,358]	0,0 % p = 0,7187		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt bei homogener Datenlage (Vortioxetin I²=23,8 %, p = 0,2690; Citalopram I²=0,0 %, p = 0,7187) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,705 [0,183; 2,725]; p = 0,6128; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schlaflosigkeit.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Schlaflosigkeit auftritt, vergleichbar.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schlaflosigkeit bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-306: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schlaflosigkeit; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Hetero-genität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Effektgröße± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Effektgröße ± SE [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio					
Vortioxetin vs Placebo	1,055 ± nz	p = 0,9254 [0,347; 3,208]	24,2 % p = 0,2673	0,696 [0,173; 2,810]	p = 0,6112
Citalopram vs Placebo	1,514 ± nz	p = 0,3339 [0,653; 3,514]	0,0 % p = 0,7183		
Risikodifferenz					
Vortioxetin vs Placebo	0,004 ± 0,010	p = 0,6819 [-0,016; 0,024]	40,5 % p = 0,1860	-0,008 [-0,039; 0,024]	p = 0,6371
Citalopram vs Placebo	0,012 ± 0,013	p = 0,3519 [-0,013; 0,036]	0,0 % p = 0,6531		
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schlaflosigkeit zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei fehlendem Hinweis auf Heterogenität bzw. bei Hinweis auf moderate Heterogenität der Datenlage im indirekten Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (OR 0,696, p = 0,6112; RD -0,008, p = 0,6371; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schlaflosigkeit zeigt.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse der Meta-Analysen und dieses indirekten Vergleich sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland. Ebenso entsprach die Behandlung in den Citalopram-Studien dem Zulassungsstatus von Citalopram in Deutschland.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

➤ Kopfschmerzen

Ergebnisse der Meta-Analyse Vortioxetin versus Placebo

Die europäischen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

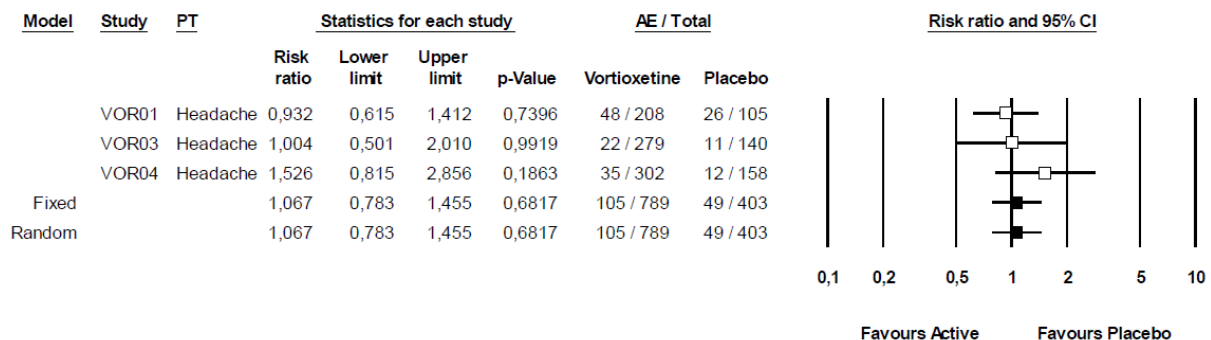


Abbildung 4-189: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0$ %, $p = 0,4298$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,067; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Kopfschmerzen berichteten ($p = 0,6817$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-307: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffektschätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,4416	1,100 ± nz	[0,758; 1,597]	0,6143
Risikodifferenz	0,0 %	0,4822	0,015 ± 0,018	[-0,021; 0,051]	0,4075

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Kopfschmerzen berichteten (OR 1,100, p = 0,6143; RD 0,015, p = 0,4075; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen zeigt.

Ergebnisse der Meta-Analyse Citalopram versus Placebo

Die europäischen Citalopram-Studien 99003, 89303 und 89306 sind aufgrund des Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Es liegt ein Hinweis auf eine moderate Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

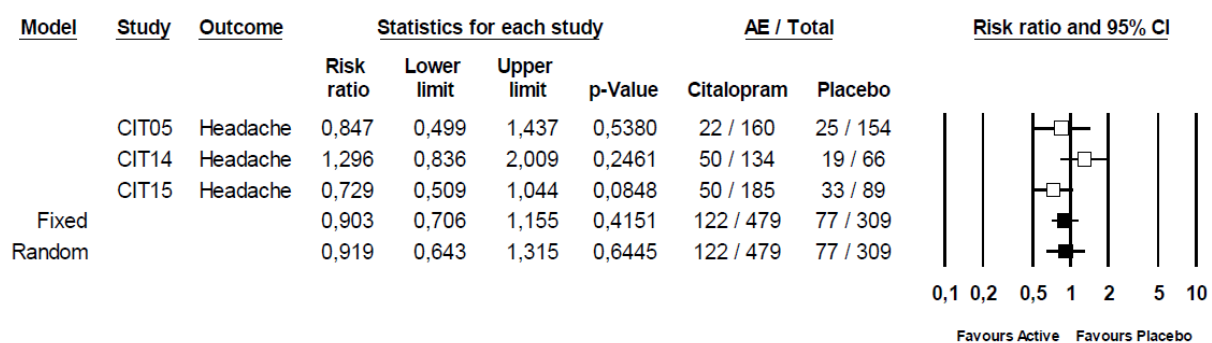


Abbildung 4-190: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: I²=50,4 %, p = 0,1333; [CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,919; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen zeigt bei einem Hinweis auf moderate Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Kopfschmerzen

berichteten ($p = 0,6445$). Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

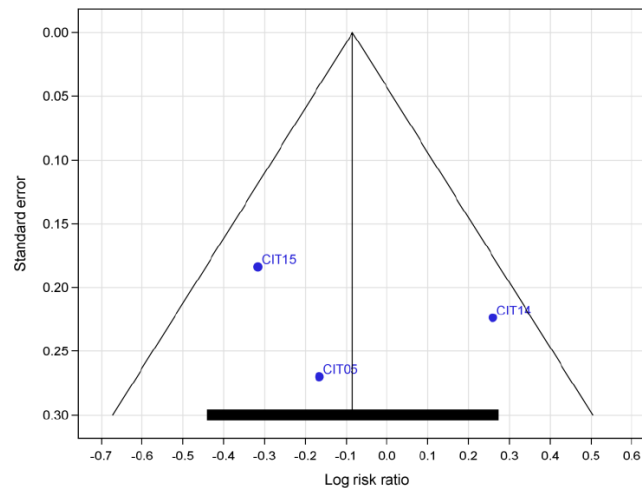


Abbildung 4-191: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=50,4\%$, $p = 0,1333$; [CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-308: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	50,6 %	0,1322	0,894 \pm nz	[0,547; 1,460]	0,6534
Risikodifferenz	50,6 %	0,1322	-0,019 \pm 0,046	[-0,109; 0,071]	0,6750

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei jeweils einem Hinweis auf moderate Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (OR 0,894, $p = 0,6534$; RD -0,019, $p = 0,6750$; *Random Effect Model*). Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

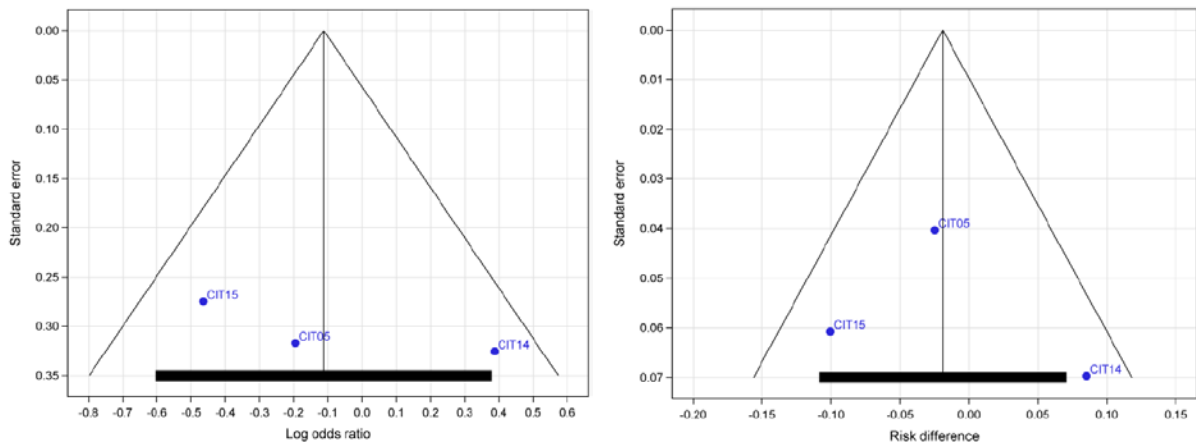


Abbildung 4-192: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen (Odds Ratio, Risikodifferenz) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: Odds Ratio - $I^2=50,6\%$, $p = 0,1322$, Risikodifferenz - $I^2=50,6\%$, $p = 0,1322$; [CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Kopfschmerzen zeigt.

Ergebnis des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram

Model	Group by Prep.	Study	PT	Statistics for each study				AE / Total		Risk ratio and 95% CI
				Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Active	Placebo	
	CIT	CIT05	Headache	0,847	0,499	1,437	0,5380	22 / 160	25 / 154	
	CIT	CIT14	Headache	1,296	0,836	2,009	0,2461	50 / 134	19 / 66	
	CIT	CIT15	Headache	0,729	0,509	1,044	0,0848	50 / 185	33 / 89	
Fixed	CIT			0,903	0,706	1,155	0,4151	122 / 479	77 / 309	
Random	CIT			0,919	0,643	1,315	0,6445	122 / 479	77 / 309	
	VOR	VOR01	Headache	0,932	0,615	1,412	0,7396	48 / 208	26 / 105	
	VOR	VOR03	Headache	1,004	0,501	2,010	0,9919	22 / 279	11 / 140	
	VOR	VOR04	Headache	1,526	0,815	2,856	0,1863	35 / 302	12 / 158	
Fixed	VOR			1,067	0,783	1,455	0,6817	105 / 789	49 / 403	
Random	VOR			1,067	0,783	1,455	0,6817	105 / 789	49 / 403	

Abbildung 4-193: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Kopfschmerzen (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Tabelle 4-309: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Kopfschmerzen (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation

Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	1,067	p = 0,6817 [0,783; 1,455]	0,0 % p = 0,4298	1,161 [0,723; 1,864]	p = 0,5370
Citalopram vs Placebo	0,919	p = 0,6445 [0,643; 1,315]	50,4 % p = 0,1333		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt bei einem Hinweis auf moderate Heterogenität der Datenlage (Vortioxetin I²=0,0 %, p = 0,4298; Citalopram I²=50,4 %, p = 0,1333) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,161 [0,723; 1,864]; p = 0,5370; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Kopfschmerzen.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Kopfschmerzen auftritt, vergleichbar.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Kopfschmerzen bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-310: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Kopfschmerzen; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Hetero-genität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Effektgröße± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Effektgröße ± SE [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio					
Vortioxetin vs Placebo	1,100 ± nz	p = 0,6143 [0,758; 1,597]	0,0 % p = 0,4416	1,231 [0,665; 2,280]	p = 0,5078
Citalopram vs Placebo	0,894 ± nz	p = 0,6534 [0,547; 1,460]	50,6 % p = 0,1322		
Risikodifferenz					
Vortioxetin vs Placebo	0,015 ± 0,018	p = 0,4075 [-0,021; 0,051]	0,0 % p = 0,4822	0,026 [-0,159; 0,212]	p = 0,7833
Citalopram vs Placebo	-0,019 ± 0,046	p = 0,6750 [-0,109; 0,071]	50,6 % p = 0,1322		
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Kopfschmerzen zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei jeweils bei einem Hinweis auf moderate Heterogenität der Datenlage im indirekten Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (OR 1,231, p = 0,5078; RD 0,026, p = 0,7833; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Kopfschmerzen zeigt.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse der Meta-Analysen und dieses indirekten Vergleich sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland. Ebenso entsprach die Behandlung in den Citalopram-Studien dem Zulassungsstatus von Citalopram in Deutschland.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

➤ Tremor

Ergebnisse der Meta-Analyse Vortioxetin versus Placebo

Die europäischen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

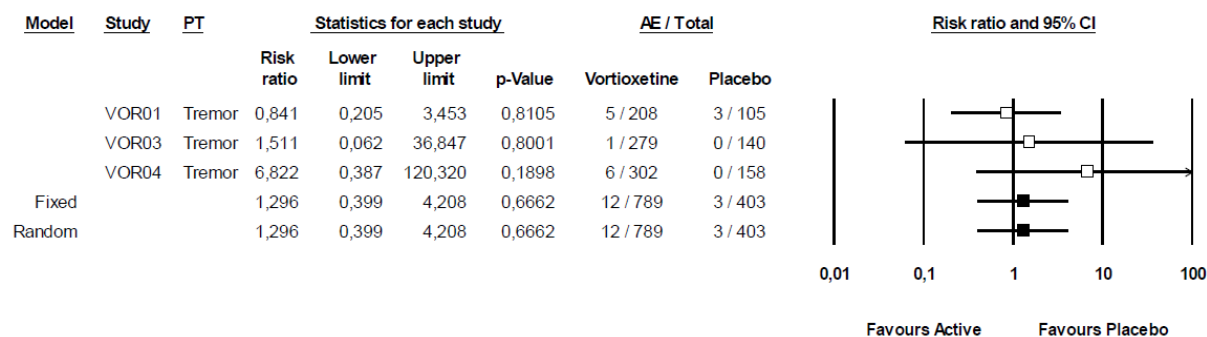


Abbildung 4-194: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Tremor (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,4372$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,296; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Tremor zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Tremor berichteten ($p = 0,6662$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Tremor bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-311: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Tremor; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,4361	1,314 \pm nz	[0,395; 4,371]	0,6557

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Risikodifferenz	18,1 %	0,2950	0,008 ± 0,006	[-0,004; 0,020]	0,1770

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Tremor zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Tremor berichteten (OR 1,314, $p = 0,6557$; RD 0,008, $p = 0,1770$; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Tremor zeigt.

Ergebnisse der Meta-Analyse Citalopram versus Placebo

Die europäischen Citalopram-Studien 99003, 89303 und 89306 sind aufgrund des Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Es liegt eine unbedeutende Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

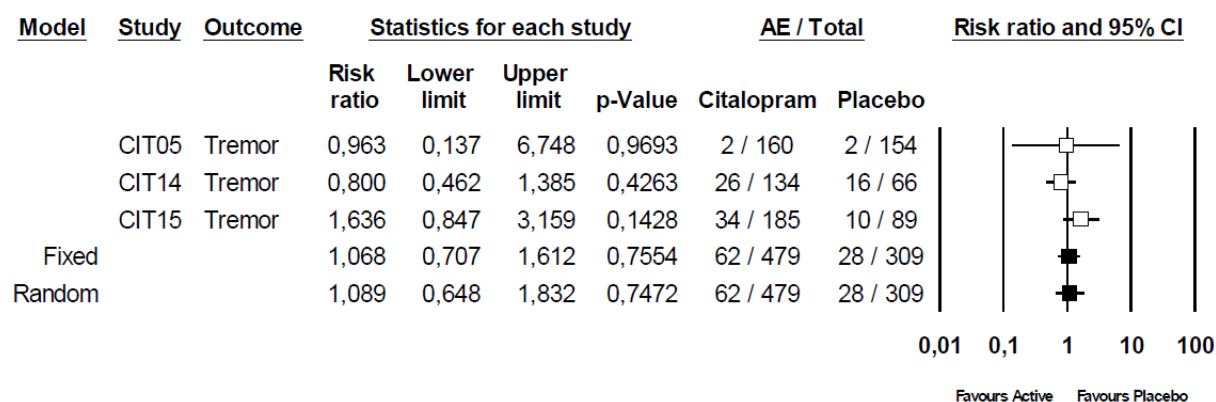


Abbildung 4-195: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Tremor (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=25,5\%$, $p = 0,2613$; [CIT05 = 99003 CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,089; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Tremor zeigt bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Tremor berichteten ($p = 0,7472$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Tremor bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-312: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Tremor; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (Random Effect Model)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	25,3 %	0,2622	1,119 ± nz	[0,604; 2,074]	0,7212
Risikodifferenz	36,9 %	0,2051	0,010 ± 0,025	[-0,040; 0,059]	0,7013

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Tremor zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (OR 1,119, p = 0,7212; RD 0,010, p = 0,7013; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Tremor zeigt.

Ergebnis des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram

Model	Group by Prep.	Study	PT	Statistics for each study				AE / Total		Risk ratio and 95% CI
				Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Active	Placebo	
	CIT	CIT05	Tremor	0,963	0,137	6,748	0,9693	2 / 160	2 / 154	
	CIT	CIT14	Tremor	0,800	0,462	1,385	0,4263	26 / 134	16 / 66	
	CIT	CIT15	Tremor	1,636	0,847	3,159	0,1428	34 / 185	10 / 89	
Fixed	CIT			1,068	0,707	1,612	0,7554	62 / 479	28 / 309	
Random	CIT			1,089	0,648	1,832	0,7472	62 / 479	28 / 309	
	VOR	VOR01	Tremor	0,841	0,205	3,453	0,8105	5 / 208	3 / 105	
	VOR	VOR03	Tremor	1,511	0,062	36,847	0,8001	1 / 279	0 / 140	
	VOR	VOR04	Tremor	6,822	0,387	120,320	0,1898	6 / 302	0 / 158	
Fixed	VOR			1,296	0,399	4,208	0,6662	12 / 789	3 / 403	
Random	VOR			1,296	0,399	4,208	0,6662	12 / 789	3 / 403	

Abbildung 4-196: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Tremor (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003 CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Tabelle 4-313: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Tremor (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation

Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	1,296	p = 0,6662 [0,399; 4,208]	0,0 % p = 0,4372	1,190 [0,328; 4,311]	p = 0,7914
Citalopram vs Placebo	1,089	p = 0,7472 [0,648; 1,832]	25,5 % p = 0,2613		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt bei fehlendem Hinweis auf Heterogenität der Datenlage (Vortioxetin I²=0,0 %, p = 0,4372; Citalopram I²=25,5 %, p = 0,2613) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,190 [0,328; 4,311]; p = 0,7914; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Tremor.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Tremor auftritt, vergleichbar.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Tremor bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-314: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Tremor; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Hetero-genität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Effektgröße± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Effektgröße ± SE [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio					
Vortioxetin vs Placebo	1,314 ± nz	p = 0,6557 [0,395; 4,371]	0,0 % p = 0,4361	1,175 [0,304; 4,535]	p = 0,8154
Citalopram vs Placebo	1,119 ± nz	p = 0,7212 [0,604; 2,074]	25,3 % p = 0,2622		
Risikodifferenz					
Vortioxetin vs Placebo	0,008 ± 0,006	p = 0,1770 [-0,004; 0,020]	18,1 % p = 0,2950	-0,001 [-0,052; 0,049]	p = 0,9599
Citalopram vs Placebo	0,010 ± 0,025	p = 0,7013 [-0,040; 0,059]	36,9 % p = 0,2051		
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Tremor zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage im indirekten Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (OR 1,175, p = 0,8154; RD -0,001, p = 0,9599; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Tremor zeigt.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse der Meta-Analysen und dieses indirekten Vergleich sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland. Ebenso entsprach die Behandlung in den Citalopram-Studien dem Zulassungsstatus von Citalopram in Deutschland.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

➤ Mundtrockenheit

Ergebnisse der Meta-Analyse Vortioxetin versus Placebo

Die europäischen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

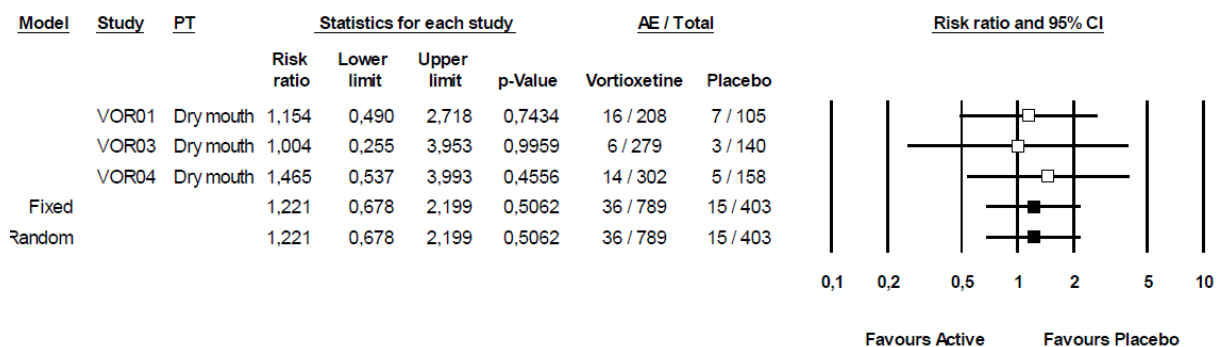


Abbildung 4-197: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=0,0\%$, $p = 0,8949$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,221; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Mundtrockenheit berichteten ($p = 0,5062$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-315: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffektschätzer	Heterogenität		Effektstärke (Random Effect Model)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,8950	1,235 ± nz	[0,665; 2,292]	0,5042
Risikodifferenz	0,0 %	0,8202	0,006 ± 0,011	[-0,015; 0,028]	0,5529

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Mundtrockenheit berichteten (OR 1,235, $p = 0,5042$; RD 0,006, $p = 0,5529$; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit zeigt.

Ergebnisse der Meta-Analyse Citalopram versus Placebo

Die europäischen Citalopram-Studien 99003, 89303 und 89306 sind aufgrund des Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Es liegt ein Beleg für eine substanzielle Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse werden gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung verwendet und die Heterogenität im Anschluss diskutiert.

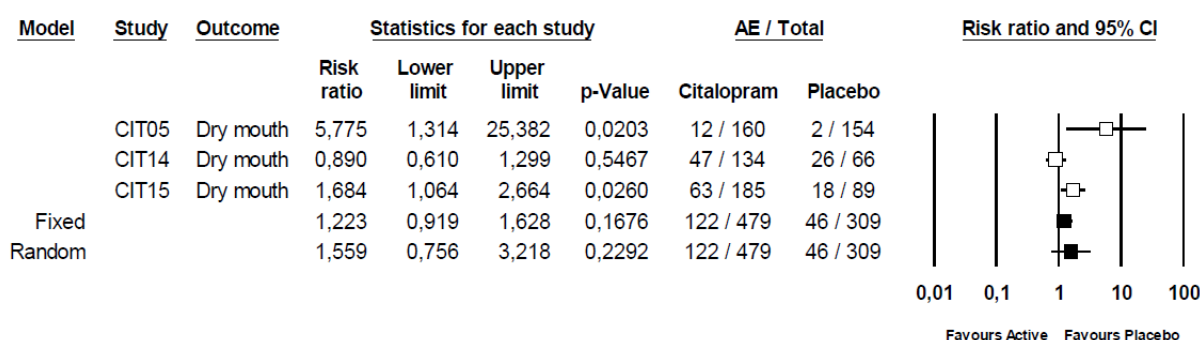


Abbildung 4-198: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=77,3$ %, $p = 0,0123$; [CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,559; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit zeigt bei einem Beleg für eine substanzielle Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis

Mundtrockenheit berichteten ($p = 0,2292$). Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

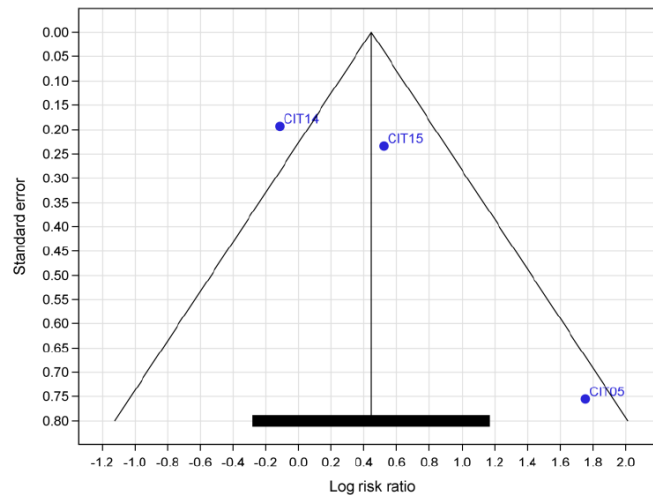


Abbildung 4-199: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: $I^2=77,3\%$, $p = 0,0123$; [CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-316: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	74,9 %	0,0187	1,801 \pm nz	[0,717; 4,524]	0,2108
Risikodifferenz	49,9 %	0,1359	0,063 \pm 0,038	[-0,013; 0,138]	0,1029

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio bei einem Beleg für eine substantielle Heterogenität der Datenlage als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei einem Hinweis auf eine moderate Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (OR 1,801, $p = 0,2108$; RD 0,063, $p = 0,1029$; *Random Effect Model*). Die Datenlage weist auf eine

Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

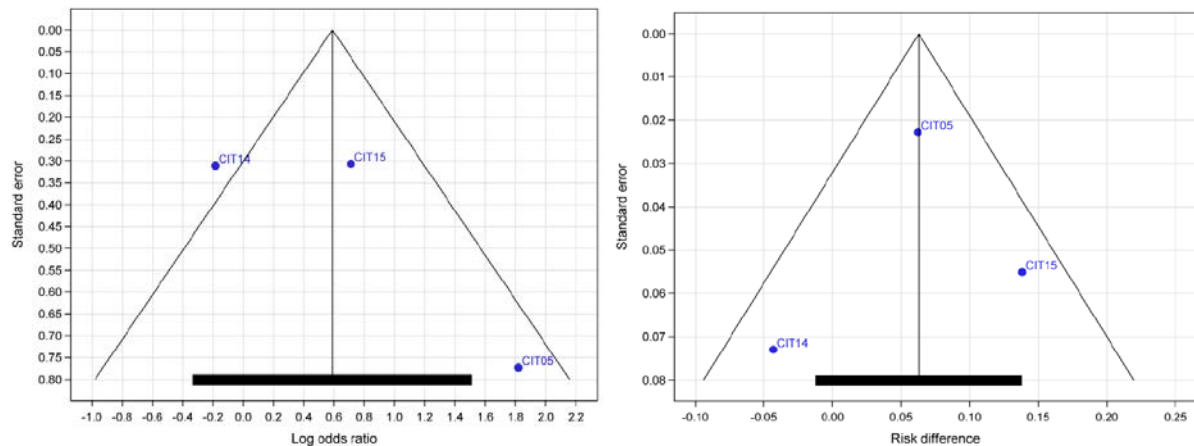


Abbildung 4-200: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit (Odds Ratio, Risikodifferenz) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: Odds Ratio - $I^2=74,9\%$, $p = 0,0187$, Risikodifferenz - $I^2=49,9\%$, $p = 0,1359$; [CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Mundtrockenheit zeigt.

Ergebnis des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram

Model	Group by Prep.	Study	PT	Statistics for each study				AE / Total		Risk ratio and 95% CI
				Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Active	Placebo	
	CIT	CIT05	Dry mouth	5,775	1,314	25,382	0,0203	12 / 160	2 / 154	
	CIT	CIT14	Dry mouth	0,890	0,610	1,299	0,5467	47 / 134	26 / 66	
	CIT	CIT15	Dry mouth	1,684	1,064	2,664	0,0260	63 / 185	18 / 89	
Fixed	CIT			1,223	0,919	1,628	0,1676	122 / 479	46 / 309	
Random	CIT			1,559	0,756	3,218	0,2292	122 / 479	46 / 309	
	VOR	VOR01	Dry mouth	1,154	0,490	2,718	0,7434	16 / 208	7 / 105	
	VOR	VOR03	Dry mouth	1,004	0,255	3,953	0,9959	6 / 279	3 / 140	
	VOR	VOR04	Dry mouth	1,465	0,537	3,993	0,4556	14 / 302	5 / 158	
Fixed	VOR			1,221	0,678	2,199	0,5062	36 / 789	15 / 403	
Random	VOR			1,221	0,678	2,199	0,5062	36 / 789	15 / 403	

Abbildung 4-201: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Mundtrockenheit (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Tabelle 4-317: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Mundtrockenheit (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation

Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	1,221	p = 0,5062 [0,678; 2,199]	0,0 % p = 0,8949	0,783 [0,308; 1,990]	p = 0,6072
Citalopram vs Placebo	1,559	p = 0,2292 [0,756; 3,218]	77,3 % p = 0,0123		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt bei einem Beleg für substanzielle Heterogenität der Datenlage (Vortioxetin I²=0,0 %, p = 0,8949; Citalopram I²=77,3 %, p = 0,0123) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,783 [0,308; 1,990]; p = 0,6072; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Mundtrockenheit.

Aufgrund des Belegs für eine substanzielle Heterogenität der Ergebnisse wird keine Aussage aus dem Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des Endpunktes Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Mundtrockenheit für die Bewertung des Zusatznutzen abgeleitet.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Mundtrockenheit bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-318: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Mundtrockenheit; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Hetero-genität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Effektgröße± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Effektgröße ± SE [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio					
Vortioxetin vs Placebo	1,235 ± nz	p = 0,5042 [0,665; 2,292]	0,0 % p = 0,8950	0,686 [0,226; 2,080]	p = 0,5050
Citalopram vs Placebo	1,801 ± nz	p = 0,2108 [0,717; 4,524]	74,9 % p = 0,0187		
Risikodifferenz					
Vortioxetin vs Placebo	0,006 ± 0,011	p = 0,5529 [-0,015; 0,028]	0,0 % p = 0,8202	-0,056 [-0,135; 0,022]	p = 0,1591
Citalopram vs Placebo	0,063 ± 0,038	p = 0,1029 [-0,013; 0,138]	49,9 % p = 0,1359		
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Mundtrockenheit zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio bei einem Beleg für eine substantielle Heterogenität der Datenlage als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei einem Hinweis auf moderate Heterogenität der Datenlage im indirekten Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (OR 0,686, p = 0,5050; RD -0,056, p = 0,1591; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Mundtrockenheit zeigt.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse der Meta-Analysen und dieses indirekten Vergleich sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland. Ebenso entsprach die Behandlung in den Citalopram-Studien dem Zulassungsstatus von Citalopram in Deutschland.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

➤ Vermehrtes Schwitzen

Ergebnisse der Meta-Analyse Vortioxetin versus Placebo

Die europäischen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt ein Hinweis auf eine substantielle Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse werden gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung verwendet und die Heterogenität im Anschluss diskutiert.

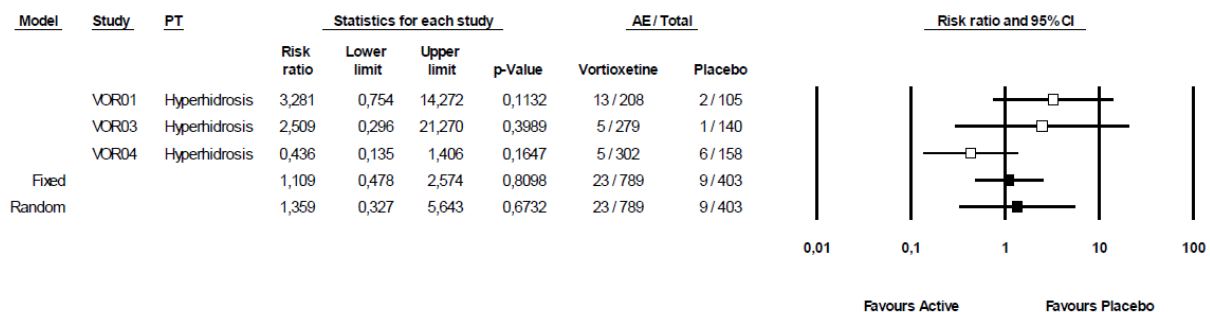


Abbildung 4-202: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=60,7\%$, $p = 0,0783$

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,359; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen zeigt bei einem Hinweis auf substantielle Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Vermehrtes Schwitzen berichteten ($p = 0,6732$). Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

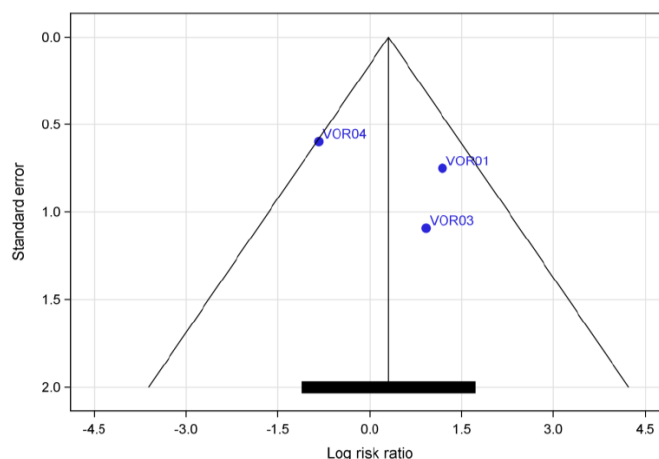


Abbildung 4-203: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=60,7\%$, $p = 0,0783$; [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-319: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	61,1 %	0,0762	1,377 \pm nz	[0,319; 5,938]	0,6680
Risikodifferenz	65,7 %	0,0540	0,009 \pm 0,016	[-0,022; 0,040]	0,5680

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei jeweils einem Hinweis auf substantielle Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Vermehrtes Schwitzen berichteten (OR 1,377, $p = 0,6680$; RD 0,009, $p = 0,5680$; *Random Effect Model*). Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

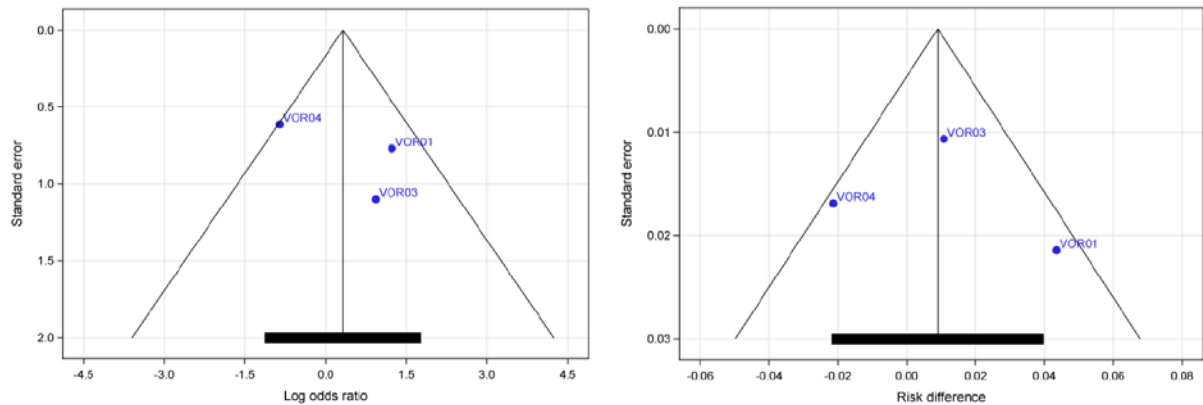


Abbildung 4-204: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen (Odds Ratio, Risikodifferenz) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: Odds Ratio - $I^2=61,1\%$, $p = 0,0762$; Risikodifferenz - $I^2=65,7\%$, $p = 0,0540$ [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A]

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen zeigt.

Ergebnisse der Meta-Analyse Citalopram versus Placebo

Die europäischen Citalopram-Studien 99003, 89303 und 89306 sind aufgrund des Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Es liegt ein Beleg für eine substanzielle Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse werden gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung verwendet und die Heterogenität im Anschluss diskutiert.

Model	Study	Outcome	Statistics for each study				AE / Total		Risk ratio and 95% CI
			Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Citalopram	Placebo	
	CIT05	Hyperhidrosis	2,887	0,797	10,466	0,1066	9 / 160	3 / 154	
	CIT14	Hyperhidrosis	0,640	0,387	1,059	0,0823	26 / 134	20 / 66	
	CIT15	Hyperhidrosis	1,684	0,934	3,036	0,0833	42 / 185	12 / 89	
Fixed			1,052	0,729	1,518	0,7871	77 / 479	35 / 309	
Random			1,294	0,552	3,033	0,5530	77 / 479	35 / 309	

Abbildung 4-205: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=76,6\%$, $p = 0,0139$; [CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (1,294; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen zeigt bei einem Hinweis auf

substanzielle Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Vermehrtes Schwitzen berichteten ($p = 0,5530$). Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

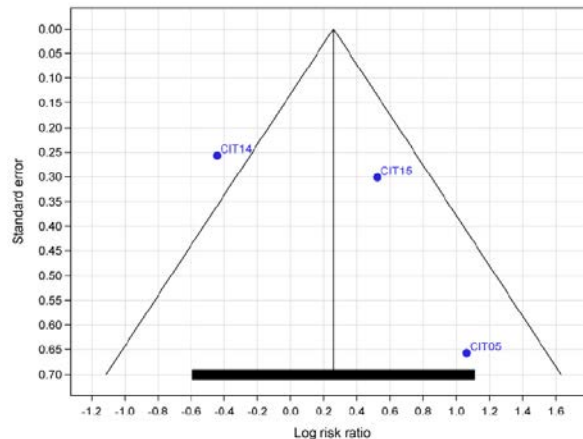


Abbildung 4-206: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=76,6\%$, $p = 0,0139$; [CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-320: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I^2	p-Wert	Effektgröße \pm SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	76,2 %	0,0150	1,339 \pm nz	[0,490; 3,659]	0,5697
Risikodifferenz	67,7 %	0,0451	0,020 \pm 0,044	[-0,066; 0,106]	0,6469

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei jeweils einem Beleg für substanzielle Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram

und Placebo (OR 1,339, $p = 0,5697$; RD 0,020, $p = 0,6469$; *Random Effect Model*). Die Datenlage weist auf eine Heterogenität hin, die durch die Verwendung des *Random-Effect-Models* in der Metaanalyse berücksichtigt wurde. Die Variabilität in der Metaanalyse wird durch den unten dargestellten Funnel-Plot erklärt.

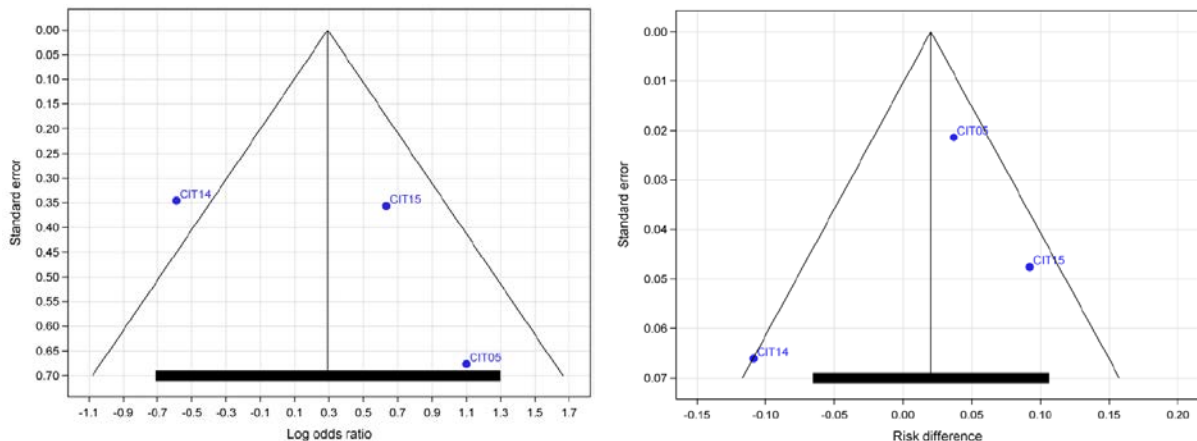


Abbildung 4-207: Funnel-Plot für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen (Odds Ratio, Risikodifferenz) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: Odds Ratio - $I^2=76,2\%$, $p = 0,0150$, Risikodifferenz - $I^2=67,7\%$, $p = 0,0451$; [CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Vermehrtes Schwitzen zeigt.

Ergebnis des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram

Model	Group by Prep.	Study	PT	Statistics for each study				AE / Total		Risk ratio and 95% CI
				Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Active	Placebo	
Fixed	CIT	CIT05	Hyperhidrosis	2,887	0,797	10,466	0,1066	9 / 160	3 / 154	
	CIT	CIT14	Hyperhidrosis	0,640	0,387	1,059	0,0823	26 / 134	20 / 66	
	CIT	CIT15	Hyperhidrosis	1,684	0,934	3,036	0,0833	42 / 185	12 / 89	
	CIT			1,052	0,729	1,518	0,7871	77 / 479	35 / 309	
Random	CIT			1,294	0,552	3,033	0,5530	77 / 479	35 / 309	
	VOR	VOR01	Hyperhidrosis	3,281	0,754	14,272	0,1132	13 / 208	2 / 105	
	VOR	VOR03	Hyperhidrosis	2,509	0,296	21,270	0,3989	5 / 279	1 / 140	
	VOR	VOR04	Hyperhidrosis	0,436	0,135	1,406	0,1647	5 / 302	6 / 158	
Fixed	VOR			1,109	0,478	2,574	0,8098	23 / 789	9 / 403	
	VOR			1,359	0,327	5,643	0,6732	23 / 789	9 / 403	

Abbildung 4-208: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Vermehrtes Schwitzen (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Tabelle 4-321: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Vermehrtes Schwitzen (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation

Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	1,359	p = 0,6732 [0,327; 5,643]	60,7 % p = 0,0783	1,050 [0,200; 5,517]	p = 0,9542
Citalopram vs Placebo	1,294	p = 0,5530 [0,552; 3,033]	76,6 % p = 0,0139		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt bei einem Beleg für eine substanzielle Heterogenität der Datenlage (Vortioxetin I²=60,7 %, p = 0,0783; Citalopram I²=76,6 %, p = 0,0139) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,050 [0,200; 5,517]; p = 0,9542; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Vermehrtes Schwitzen.

Aufgrund des Belegs für eine substanzielle Heterogenität der Ergebnisse wird keine Aussage aus dem Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des Endpunktes Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Vermehrtes Schwitzen für die Bewertung des Zusatznutzen abgeleitet.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Vermehrtes Schwitzen bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-322: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Vermehrtes Schwitzen; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Hetero-genität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Effektgröße± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Effektgröße ± SE [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio					
Vortioxetin vs Placebo	1,377 ± nz	p = 0,6680 [0,319; 5,938]	61,1 % p = 0,0762	1,029 [0,174; 6,063]	p = 0,9751
Citalopram vs Placebo	1,339 ± nz	p = 0,5697 [0,490; 3,659]	76,2 % p = 0,0150		
Risikodifferenz					
Vortioxetin vs Placebo	0,009 ± 0,016	p = 0,5680 [-0,022; 0,040]	65,7 % p = 0,0540	-0,011 [-0,102; 0,080]	p = 0,8116
Citalopram vs Placebo	0,020 ± 0,044	p = 0,6469 [-0,066; 0,106]	67,7 % p = 0,0451		
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Vermehrtes Schwitzen zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei jeweils einem Beleg für eine substantielle Heterogenität der Datenlage im indirekten Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (OR 1,029, p = 0,9751; RD -0,011, p = 0,8116; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Vermehrtes Schwitzen zeigt.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse der Meta-Analysen und dieses indirekten Vergleich sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland. Ebenso entsprach die Behandlung in den Citalopram-Studien dem Zulassungsstatus von Citalopram in Deutschland.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

➤ Asthenie

Ergebnisse der Meta-Analyse Vortioxetin versus Placebo

Die europäischen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (u.a. Studientyp, Studiendauer, Ein-/Ausschlusskriterien, Studienmedikation, Endpunkte) als auch hinsichtlich medizinischer Aspekte (Baseline-Patientencharakteristika) vergleichbar. Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

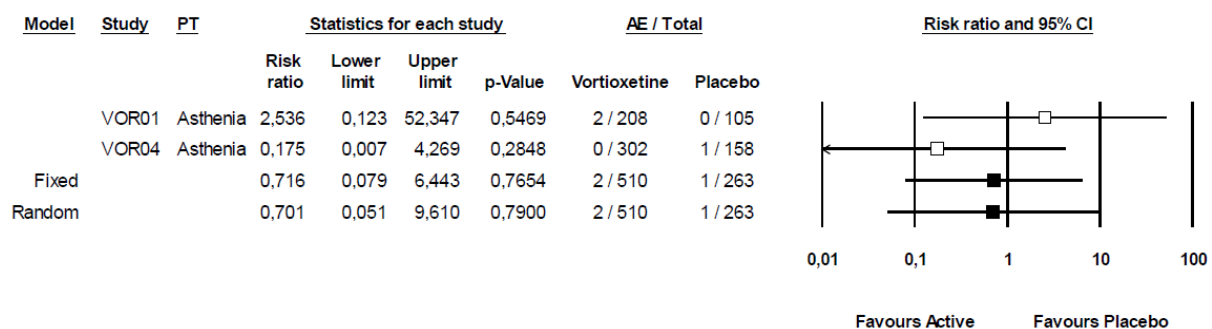


Abbildung 4-209: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Asthenie (Relatives Risiko) aus RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation

Heterogenität: $I^2=29,5\%$, $p = 0,2338$

[VOR01 = 11492A, VOR04 = 13267A; 305 nicht dargestellt, da dieses UE in keinem der Behandlungsarme aufgetreten ist und die verwendete Software den Kompletzwert Null nicht verarbeiten kann]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,701; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Asthenie zeigt bei fehlendem Hinweis auf Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Appetit berichteten ($p = 0,7900$).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Asthenie bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet. Für die Auswertung des Odds Ratio konnten ebenso wie bei der dargestellten Auswertung des Relativen Risikos 2 der 3 Vortioxetin-Studien verwendet werden. Die Studie 305 floss nicht in die Berechnung der Meta-Analyse ein, da in keinem der Behandlungsarme das unerwünschte Ereignis Asthenie berichtet wurde und die verwendete Analyse-Software den Kompletzwert Null nicht verarbeiten kann. Bei der Auswertung der Risikodifferenz konnten die Ergebnisse aller 3 Studien berücksichtigt werden.

Tabelle 4-323: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Asthenie; Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	29,6 %	0,2333	0,699 ± nz	[0,050; 9,733]	0,7899
Risikodifferenz	0,0 %	0,4629	-0,000 ± 0,004	[-0,008; 0,008]	0,9893

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Asthenie zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei fehlendem Hinweis auf Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Asthenie berichteten (OR 0,699, p = 0,7899; RD - 0,000, p = 0,9893; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Asthenie zeigt.

Ergebnisse der Meta-Analyse Citalopram versus Placebo

Die europäischen Citalopram-Studien 99003, 89303 und 89306 sind aufgrund des Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor. Die Studienergebnisse sind gemäß G-BA Methodik für eine meta-analytische Auswertung geeignet.

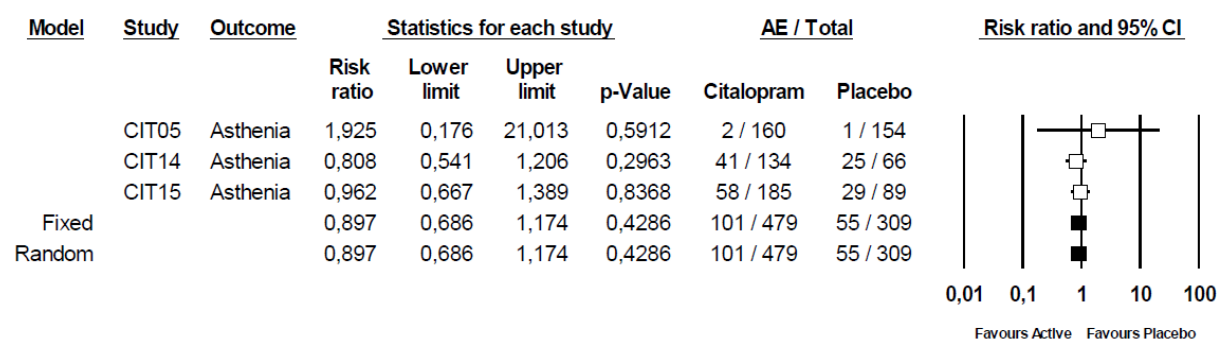


Abbildung 4-210: Meta-Analyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Asthenie (Relatives Risiko) aus RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation
Heterogenität: I²=0,0 %, p = 0,6720; [CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306]

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko (0,897; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Asthenie zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in dem Anteil Patienten, die das unerwünschte Ereignis Asthenie berichteten (p = 0,4286).

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Asthenie bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet.

Tabelle 4-324: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Asthenie; Meta-Analyse aus RCT Citalopram versus Placebo – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer	Heterogenität		Effektstärke (<i>Random Effect Model</i>)		
	I ²	p-Wert	Effektgröße ± SE	95 % KI	p-Wert
Odds Ratio	0,0 %	0,6524	0,861 ± nz	[0,576; 1,286]	0,4651
Risikodifferenz	0,0 %	0,5346	0,004 ± 0,011	[-0,017; 0,025]	0,7267

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Asthenie zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (OR 0,861, p = 0,4651; RD 0,004, p = 0,7267; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse - Asthenie zeigt.

Ergebnis des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram

Model	Group by Prep.	Study	PT	Statistics for each study				AE / Total		Risk ratio and 95% CI
				Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Active	Placebo	
	CIT	CIT05	Asthenia	1,925	0,176	21,013	0,5912	2 / 160	1 / 154	
	CIT	CIT14	Asthenia	0,808	0,541	1,206	0,2963	41 / 134	25 / 66	
	CIT	CIT15	Asthenia	0,962	0,667	1,389	0,8368	58 / 185	29 / 89	
Fixed	CIT			0,897	0,686	1,174	0,4286	101 / 479	55 / 309	
Random	CIT			0,897	0,686	1,174	0,4286	101 / 479	55 / 309	
	VOR	VOR01	Asthenia	2,536	0,123	52,347	0,5469	2 / 208	0 / 105	
	VOR	VOR04	Asthenia	0,175	0,007	4,269	0,2848	0 / 302	1 / 158	
Fixed	VOR			0,716	0,079	6,443	0,7654	2 / 510	1 / 263	
Random	VOR			0,701	0,051	9,610	0,7900	2 / 510	1 / 263	

Abbildung 4-211: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Asthenie (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

[VOR01 = 11492A, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; 305 nicht dargestellt, da dieses UE in keinem der Behandlungsarme aufgetreten ist und die verwendete Software den Kompletzwert Null nicht verarbeiten kann]

Tabelle 4-325: Ergebnis für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Asthenie (Relatives Risiko) aus dem indirekten Vergleich – Zielpopulation

Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Heterogenität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Vortioxetin vs Placebo	0,701	p = 0,7900 [0,051; 9,610]	29,5 % p = 0,2338	0,781 [0,056; 10,862]	p = 0,8540
Citalopram vs Placebo	0,897	p = 0,4286 [0,686; 1,174]	0,0 % p = 0,6720		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt bei unbedeutender Heterogenität der Datenlage (Vortioxetin I²=29,5 %, p = 0,2338; Citalopram I²=0,0 %, p = 0,6720) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,781 [0,056; 10,862]; p = 0,8540; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Asthenie.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Asthenie auftritt, vergleichbar.

Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Asthenie bewerten zu können, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden das Odds Ratio und die Risikodifferenz meta-analytisch berechnet. Für die Auswertung des Odds Ratio konnten ebenso wie bei der dargestellten Auswertung des Relativen Risikos 2 der 3 Vortioxetin-Studien und alle 3 Citalopram-Studien verwendet werden. Die Studie 305 floss nicht in die Berechnung des indirekten Vergleichs ein, da in keinem der Behandlungsarme das unerwünschte Ereignis Asthenie berichtet wurde und die verwendete Analyse-Software den Kompletzwert Null nicht verarbeiten kann. Bei der Auswertung der Risikodifferenz konnten sowohl für Vortioxetin als auch für Citalopram die Ergebnisse aller 3 Studien berücksichtigt werden.

Tabelle 4-326: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Asthenie; Indirekter Vergleich aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation

Gesamteffekt-schätzer Meta-Analyse	Effektstärke (Random Effect Model)		Hetero-genität	Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram	
	Effektgröße± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Effektgröße ± SE [95 % KI]	p-Wert
Odds Ratio					
Vortioxetin vs Placebo	0,699 ± nz	p = 0,7899 [0,050; 9,733]	29,6 % p = 0,2333	0,812 [0,057; 11,654]	p = 0,8782
Citalopram vs Placebo	0,861 ± nz	p = 0,4651 [0,576; 1,286]	0,0 % p = 0,6524		
Risikodifferenz					
Vortioxetin vs Placebo	-0,000 ± 0,004	p = 0,9893 [-0,008; 0,008]	0,0 % p = 0,4629	-0,004 [-0,026; 0,019]	p = 0,7412
Citalopram vs Placebo	0,004 ± 0,011	p = 0,7267 [-0,017; 0,025]	0,0 % p = 0,5346		
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, nz: nicht zutreffend					

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Asthenie zeigt sowohl der Gesamteffektschätzer Odds Ratio als auch der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz bei unbedeutender bzw. keiner Heterogenität der Datenlage im indirekten Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (OR 0,812, p = 0,8782; RD -0,004, p = 0,7412; *Random Effect Model*).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit das Ergebnis der Primäranalyse, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram im Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Asthenie zeigt.

Die Ergebnisse der Studien mit mindestens 80 % europäischer Patientenpopulation und somit auch die Ergebnisse der Meta-Analysen und dieses indirekten Vergleich sind aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.1. genannten Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Behandlung in den Studien entsprach dem Zulassungsstatus von Brintellix® in Deutschland. Ebenso entsprach die Behandlung in den Citalopram-Studien dem Zulassungsstatus von Citalopram in Deutschland.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Vortioxetin und Citalopram vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Hierzu wurden für die patientenrelevante Endpunkte alle gemäß Studienprotokoll a priori geplanten Subgruppenanalysen für jede aus der Informationsbeschaffung resultierende Citalopram-Studie einzeln tabellarisch dargestellt und zusammenfassend beschrieben. Außerdem wurden die Subgruppenanalysen zu den gemäß Dossiervorlage geforderten Effektmodifikatoren

- Geschlecht,
- Alter,
- Krankheitsschwere und,
- Zentrums- und Ländereffekte

dargestellt und der Interaktionstest für jede Subgruppenanalyse für jede Citalopram-Studie angegeben, sofern diese Angaben aus den jeweiligen klinischen Studienberichten, Studiensynopsen oder Vollpublikationen extrahierbar waren. Es wurden die Ergebnisse zu den jeweils in den Studien a priori definierten Cut-off-Werten dargestellt.

Die äquivalenten Daten zu den aus der Informationsbeschaffung resultierenden Vortioxetin-Studien sind in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Zusätzlich sind Subgruppenanalysen auf Basis patientenindividueller Daten durchgeführt worden für die Studien mit mindestens 80% europäischer Patientenpopulation (Vortioxetin: 305, 11492A, 13267A; Citalopram: Gastpar 2006, 99003, 89303, 89306). Da für die Citalopram-Studie Gastpar 2006 keine patientenindividuellen Daten zur Verfügung standen, konnte diese Studie nicht in die Subgruppenanalysen einbezogen werden. Folgende Effektmodifikatoren wurden zusammenfassend untersucht und dargestellt:

- Geschlecht (männlich/weiblich),
- Alter (≤ 50 / > 50 Jahre),
- Schweregrad der Erkrankung (mittelgradig (MADRS 20-34)/schwer (MADRS ≥ 35)),
- Ländereffekte (Westeuropa/Osteuropa/Skandinavien),
- Zentrumseffekte.

Für die Subgruppe Alter wurden die Patienten in die Gruppe 50 Jahre und jünger und die Gruppe älter als 50 Jahre eingeteilt. Diese Einteilung wurde gewählt, um auch in der Subgruppe der „älteren Patienten“ eine ausreichend große Fallzahl zur Detektion etwaiger Effekte integrieren zu können.

Für die Subgruppe Schweregrad der Erkrankung wurde die im deutschen Versorgungskontext anerkannte und übliche Schweregraddefinition verwendet (DGPPN 2012, S. 184) – MADRS 20-34: mittelgradiges depressives Syndrom und MADRS ≥ 35 : schweres depressives Syndrom. Da eine Erstbehandlung einer leichten depressiven Episode mit einem Antidepressivum nicht generell empfohlen wird (DGPPN 2012, G-BA 2013a), wird die

Subgruppe der Patienten mit einer leichten Episode einer Major Depression nicht berücksichtigt.

4.3.2.1.3.2.1 Veränderung der depressiven Symptomatik

4.3.2.1.3.2.1.1 Stratifizierung nach Geschlecht

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Geschlecht dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Geschlecht auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-327: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo Mittelwert ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin									
305 <i>HAMD₂₄</i>	<i>Männer</i>	Vortioxetin	107	32,36 ± 5,09	107	18,02 ± 10,02	-14,94 ± 0,89	-5,99 ± 1,48 [-8,90; -3,07]	p = 0,2139
		Placebo	54	33,13 ± 5,03	54	24,54 ± 8,62	-8,95 ± 1,25	p < 0,0001	
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	171	32,82 ± 4,78	171	17,42 ± 8,89	-15,57 ± 0,69	-3,60 ± 1,17 [-5,90; -1,30]	
		Placebo	85	32,44 ± 3,93	85	20,53 ± 9,52	-11,96 ± 0,98	p = 0,0022	
11492A <i>MADRS</i>	<i>Männer</i>	Vortioxetin	72	33,71 ± 2,43	72	14,69 ± 9,90	-19,79 ± 1,27	-6,07 ± 2,14 [-10,28; -1,86]	p = 0,8920
		Placebo	36	34,17 ± 3,08	36	19,56 ± 10,72	-13,72 ± 1,77	p = 0,0049	
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	136	34,18 ± 2,77	136	12,95 ± 10,36	-20,31 ± 0,96	-5,88 ± 1,27 [-8,39; -3,38]	
		Placebo	69	33,70 ± 2,57	69	19,07 ± 11,37	-14,61 ± 1,31	p < 0,0001	
13267A <i>MADRS</i>	<i>Männer</i>	Vortioxetin	112	31,21 ± 3,28	112	14,93 ± 9,51	-15,35 ± 1,06	-4,73 ± 1,79 [-8,26; -1,20]	p = 0,7970
		Placebo	48	31,77 ± 4,30	48	20,52 ± 10,96	-10,62 ± 1,52	p = 0,0087	
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	188	31,72 ± 3,47	188	15,47 ± 10,50	-15,87 ± 0,81	-5,30 ± 1,23 [-7,72; -2,88]	
		Placebo	110	31,32 ± 3,20	110	20,47 ± 9,89	-10,57 ± 1,01	p < 0,0001	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,5247

Citalopram

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie <i>Erhebungs- instrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo Mittelwert ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
99003 <i>MADRS</i>	<i>Männer</i>	Citalopram	49	27,92 ± 3,74	49	13,86 ± 7,50	-12,83 ± 1,32	-0,90 ± 1,92 [-4,68;2,87]	p = 0,7141
		Placebo	43	28,81 ± 3,92	43	17,33 ± 10,96	-11,93 ± 1,44	p = 0,6372	
	<i>Frauen</i>	Citalopram	110	29,79 ± 4,29	110	15,57 ± 9,18	-14,03 ± 0,86	-1,77 ± 1,19 [-4,10;0,57]	
		Placebo	111	28,67 ± 4,06	111	15,77 ± 9,31	-12,26 ± 0,85	p = 0,1378	
89303 <i>MADRS</i>	<i>Männer</i>	Citalopram	40	31,70 ± 8,24	40	14,13 ± 11,19	-17,24 ± 1,94	-1,41 ± 3,15 [-7,62;4,80]	p = 0,9676
		Placebo	21	31,10 ± 7,88	21	15,29 ± 12,80	-15,83 ± 2,60	p = 0,6545	
	<i>Frauen</i>	Citalopram	94	33,50 ± 6,92	94	16,66 ± 14,62	-14,23 ± 1,23	-1,25 ± 2,08 [-5,37;2,86]	
		Placebo	45	34,38 ± 8,37	45	18,69 ± 12,90	-12,97 ± 1,76	p = 0,5483	
89306 <i>MADRS</i>	<i>Männer</i>	Citalopram	72	31,65 ± 6,99	72	15,85 ± 12,93	-14,41 ± 1,56	3,40 ± 2,87 [-2,24;9,05]	p = 0,0241
		Placebo	26	33,69 ± 6,06	26	14,46 ± 12,16	-17,81 ± 2,56	p = 0,2362	
	<i>Frauen</i>	Citalopram	113	32,17 ± 6,97	113	14,50 ± 12,87	-16,89 ± 1,28	-4,43 ± 1,96 [-8,28;-0,57]	
		Placebo	63	32,83 ± 7,06	63	18,48 ± 14,69	-12,46 ± 1,66	p = 0,0246	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,1407
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,1224
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA SD = Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015									

Die Interaktionstests zeigen in den einzelnen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik (jeweils $p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik ($p = 0,5247$).

Bei 2 der 3 Citalopram-Studien (99003, 89303) zeigen die Interaktionstests keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik (jeweils $p > 0,2$). Bei der Studie 89306 zeigt der Interaktionstest einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p < 0,05$). Die Ergebnisse der Studie zeigen für Frauen und Männer entgegengesetzte Effekte.

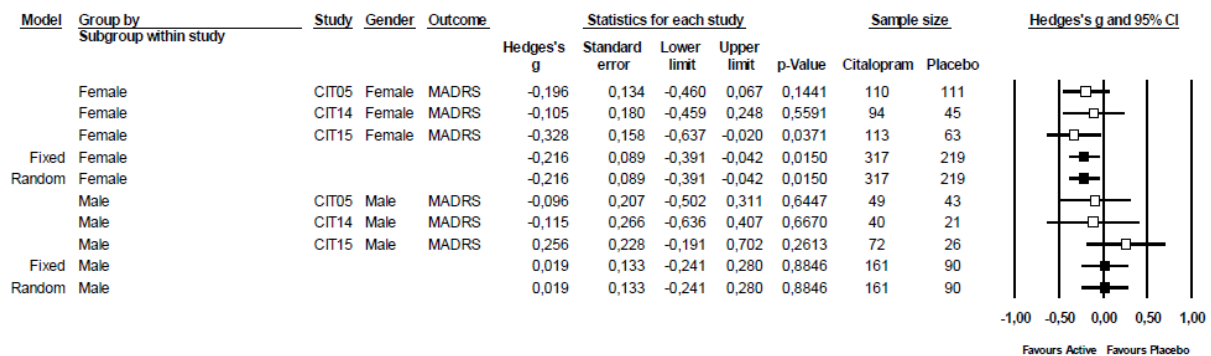


Abbildung 212: Meta-Analyse stratifiziert nach Geschlecht für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus den eingeschlossenen RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

[CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; Female = Frauen, Male = Männer]

Die Gesamtbetrachtung der 3 Citalopram-Studien in der Meta-Analyse gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik (Frauen vs Männer – Hedges' g [95%-KI]: -0,236 [-0,549; 0,078]; $p = 0,1407$). Der Effektschätzer Hedges'g zeigt für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik bei homogener Datenlage (Frauen: $I^2=0,0\%$, $p = 0,6358$; Männer: $I^2=0,0\%$, $p = 0,4407$) in der Subgruppe Frauen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Citalopram gegenüber Placebo ($p = 0,0150$), wohingegen in der Subgruppe Männer Citalopram keinen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber Placebo zeigt ($p = 0,8846$).

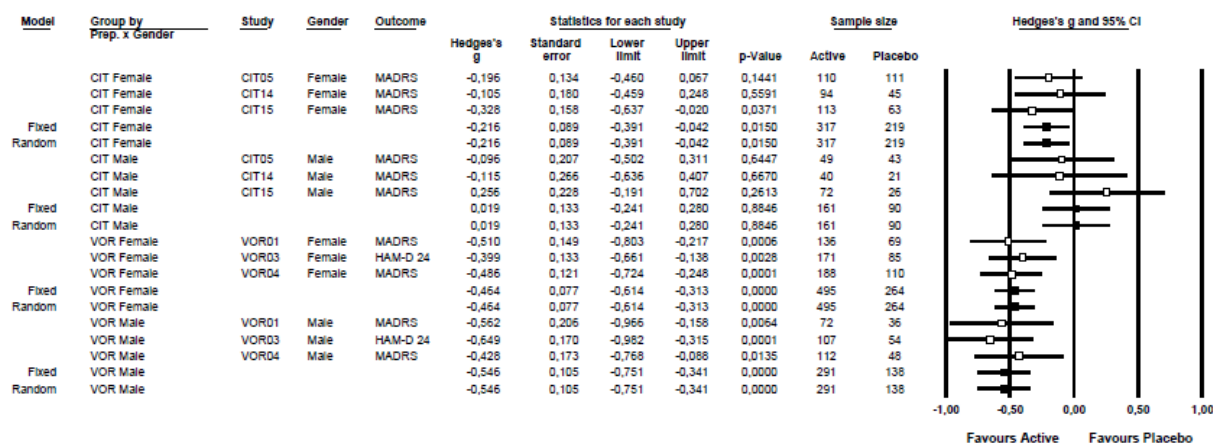


Abbildung 213: Indirekter Vergleich stratifiziert nach Geschlecht für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; Female = Frauen, Male = Männer]

Tabelle 4-328: Ergebnisse des indirekten Vergleichs stratifiziert nach Geschlecht für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

Fixed effect model (Hedges's g)						
Group	VOR	CIT	Δ	95% CI _{low}	95% CI _{upp}	p-value
Females	-0.464	-0.216	-0.247	-0.478	-0.017	0.0356
Males	-0.546	0.019	-0.565	-0.897	-0.234	0.0008
Total	-0.494	-0.142	-0.352	-0.541	-0.163	0.0003
Interaction			0.318	-0.086	0.722	0.1224

Random effects model (Hedges's g)						
Group	VOR	CIT	Δ	95% CI _{low}	95% CI _{upp}	p-value
Females	-0.464	-0.216	-0.247	-0.478	-0.017	0.0356
Males	-0.546	0.019	-0.565	-0.897	-0.234	0.0008
Total	-0.494	-0.142	-0.352	-0.541	-0.163	0.0003
Interaction			0.318	-0.086	0.722	0.1224

Der indirekte Vergleich von Vortioxetin und Citalopram gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik (Frauen vs Männer – Δ Hedges' g [95%-KI]: 0,318 [-0,086; 0,722]; p = 0,1224; *Random Effect Model*).

Der Effektschätzer Hedges'g für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik zeigt in den Vortioxetin-Studien sowohl für die Subgruppe Frauen (p<0,0001) als auch für die Subgruppe Männer (p<0,0001) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo. In den Citalopram-Studien zeigt sich in der Subgruppe Frauen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Citalopram gegenüber Placebo (p = 0,0150),

wohingegen in der Subgruppe Männer Citalopram keinen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber Placebo zeigt ($p = 0,8846$) in diesem Endpunkt. Die paarweisen Analysen waren jeweils homogen.

In der Gesamtbetrachtung des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik ist Vortioxetin sowohl in den beiden Subgruppen Frauen ($p = 0,0356$) und Männer ($p = 0,0008$) als auch in der Gesamtpopulation ($p = 0,0003$) dem Citalopram statistisch signifikant überlegen.

4.3.2.1.3.2.1.2 Stratifizierung nach Alter

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Alter dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Alter auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-329: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Alter aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo Mittelwert ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin									
305 <i>HAMD₂₄</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	174	32,55 ± 4,92	174	17,60 ± 9,69	-15,34 ± 0,69	-4,05 ± 1,16 [-6,32;-1,78] p = 0.0005 -5,39 ± 1,51 [-8,36;-2,42] p = 0.0004	p = 0,4868
		Placebo	87	32,34 ± 4,34	87	21,29 ± 9,99	-11,29 ± 0,96		
	> 50 Jahre	Vortioxetin	104	32,81 ± 4,88	104	17,72 ± 8,74	-15,40 ± 0,91		
		Placebo	52	33,31 ± 4,44	52	23,42 ± 8,10	-10,02 ± 1,28		
11492A <i>MADRS</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	144	33,92 ± 2,57	144	13,86 ± 10,00	-19,85 ± 0,90	-5,60 ± 1,44 [-8,44;-2,76] p = 0,0001 -6,33 ± 2,37 [-11,00;-1,66] p = 0,0081	p = 0,7956
		Placebo	77	33,88 ± 2,57	77	19,38 ± 11,03	-14,25 ± 1,20		
	> 50 Jahre	Vortioxetin	64	34,25 ± 2,87	64	12,86 ± 10,73	-20,71 ± 1,36		
		Placebo	28	33,79 ± 3,24	28	18,86 ± 11,48	-14,38 ± 2,05		
13267A <i>MADRS</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	175	31,49 ± 3,61	175	15,55 ± 10,23	-15,49 ± 0,84	-4,55 ± 1,35 [-6,99;-1,70] p = 0,0014 -6,01 ± 1,51 [-8,99;-3,03] p < 0,0001	p = 0,4218
		Placebo	87	31,56 ± 4,05	87	20,15 ± 10,49	-11,14 ± 1,11		
	> 50 Jahre	Vortioxetin	125	31,60 ± 3,10	125	14,87 ± 10,02	-15,87 ± 1,00		
		Placebo	71	31,32 ± 2,87	71	20,90 ± 9,89	-9,86 ± 1,27		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,3922

Citalopram

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo Mittelwert ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
99003 <i>MADRS</i>	≤ 50 Jahre	Citalopram	107	29,25 ± 4,39	107	15,04 ± 8,65	-13,28 ± 0,88	-1,61 ± 1,20 [-3,97;0,75] p = 0,1806	p = 0,8299
		Placebo	106	28,47 ± 3,80	106	15,86 ± 10,31	-11,67 ± 0,89		
	> 50 Jahre	Citalopram	52	29,13 ± 3,86	52	15,06 ± 8,93	-14,39 ± 1,29		
		Placebo	48	29,23 ± 4,44	48	16,98 ± 8,59	-13,26 ± 1,34		
89303 <i>MADRS</i>	≤ 50 Jahre	Citalopram	93	33,14 ± 7,07	93	15,16 ± 13,49	-15,50 ± 1,31	-0,20 ± 2,08 [-4,31;3,91] p = 0,9231	p = 0,5863
		Placebo	45	34,11 ± 8,56	45	15,84 ± 12,39	-15,30 ± 1,76		
	> 50 Jahre	Citalopram	41	32,56 ± 8,03	41	17,59 ± 14,17	-14,31 ± 1,84		
		Placebo	20	31,15 ± 7,46	20	20,35 ± 12,82	-12,05 ± 2,62		
89306 <i>MADRS</i>	≤ 50 Jahre	Citalopram	124	31,71 ± 7,03	124	14,09 ± 11,73	-16,90 ± 1,28	-1,35 ± 1,90 [-5,09;2,39] p = 0,4772	p = 0,4027
		Placebo	66	32,79 ± 6,77	66	15,44 ± 13,87	-15,55 ± 1,67		
	> 50 Jahre	Citalopram	61	32,49 ± 6,86	61	16,92 ± 14,88	-14,36 ± 1,69		
		Placebo	23	33,91 ± 6,81	23	22,65 ± 13,45	-10,00 ± 2,68		
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,5724
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,9260
Patientindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA									
SD = Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben									
MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>									
Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015									

Die Interaktionstests zeigen in den einzelnen Vortioxetin Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik (jeweils $p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik ($p = 0,3922$).

Die Interaktionstests zeigen in den einzelnen Citalopram Studien 99003, 89303 und 89303 keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik (jeweils $p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik ($p = 0,5724$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik ($p = 0,9260$; *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.1.3 Stratifizierung nach Schweregrad der Erkrankung

Tabelle 4-330: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT mit Citalopram (FAS, LOCF, ANCOVA)

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Citalopram vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
97205							
<u>HAMD₂₄*</u>							
<i>Schweregrad hoch</i>							
Citalopram 10 - 40 mg (flexible Dosierung)	37	na	37	na	-45,8 ± 29,7 (Prozent ± SD)	na na p = 0.02	
Placebo	31	na	31	na	-32,4 ± 28,4 (Prozent ± SD)		
							p < 0,06
<i>Schweregrad niedrig</i>							
Citalopram 10 - 40 mg (flexible Dosierung)	47	na	47	na	-34,7 ± 34,7 (Prozent ± SD)	na	
Placebo	59	na	59	na	-41,4 ± 32,2 (Prozent ± SD)		
<u>MADRS*</u>							
<i>Schweregrad hoch</i>							p = 0,46

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Citalopram vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Citalopram 10 - 40 mg (flexible Dosierung)	37	na	37	na	-42,1 ± 32,2 (Prozent ± SD)	na	
Placebo	31	na	31	na	-29,8 ± 30,8 (Prozent ± SD)		
<i>Schweregrad niedrig</i>							
Citalopram 10 - 40 mg (flexible Dosierung)	47	na	47	na	-37,0 ± 36,3 (Prozent ± SD)	na	
Placebo	59	na	59	na	-36,3 ± 38,4 (Prozent ± SD)		
Daten basieren auf FAS, LOCF, ANCOVA, falls nicht anders angegeben SE: Standardfehler, SD = Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery-Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Rating Scale for Depression</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Kovarianzanalyse</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> * a priori geplante Subgruppenanalyse Quelle: Roose et al. 2004							

In der Citalopram Studie 97205 wurden für die für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik verwendeten Erhebungsinstrumente MADRS und HAMD₂₄ Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung (Schweregrad hoch bzw. niedrig; Grenzwert: mittlerer Baseline HAMD₂₄-Wert) durchgeführt. Der Interaktionstest der Studie zeigt auf dem Erhebungsinstrument MADRS keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung (p>0,2) und auf dem Erhebungsinstrument HAMD₂₄ einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung (p>0,2).

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt.

Tabelle 4-331: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin									
305 <i>HAMD₂₄</i>	<i>Baseline MADRS-Wert 20-34</i>	Vortioxetin	233	31,76 ± 4,42	233	17,06 ± 9,19	-15,64 ± 0,64	-4,17 ± 0,97 [-6,08;-2,26]	p = 0,2470
		Placebo	121	32,10 ± 4,04	121	21,31 ± 9,25	-11,47 ± 0,84	p < 0.0001	
	<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	45	37,24 ± 4,72	45	20,69 ± 9,57	-14,25 ± 1,53	-7,22 ± 2,45 [-12,02;-2,41]	
		Placebo	18	36,78 ± 4,54	18	27,28 ± 8,59	-7,04 ± 2,19	p = 0.0034	
11492A <i>MADRS</i>	<i>Baseline MADRS-Wert 20-34</i>	Vortioxetin	121	32,17 ± 1,25	121	13,39 ± 9,32	-18,84 ± 0,99	-3,19 ± 1,53 [-6,21;-0,17]	p = 0,0065
		Placebo	68	32,18 ± 1,25	68	16,40 ± 10,84	-15,66 ± 1,29	p = 0.0388	
	<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	87	36,59 ± 1,85	87	13,78 ± 11,40	-22,00 ± 1,20	-10,25 ± 2,01 [-14,20;-6,30]	
		Placebo	37	36,95 ± 1,94	37	24,46 ± 9,69	-11,74 ± 1,79	p < 0.0001	
13267A <i>MADRS</i>	<i>Baseline MADRS-Wert 20-34</i>	Vortioxetin	246	30,34 ± 2,29	246	14,50 ± 9,68	-15,45 ± 0,72	-5,71 ± 1,09 [-7,85;-3,57]	p = 0,2393
		Placebo	130	30,22 ± 2,31	130	20,10 ± 10,10	-9,74 ± 0,93	p < 0.0001	
	<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	54	36,96 ± 2,13	54	18,76 ± 11,44	-16,92 ± 1,49	-2,57 ± 2,41 [-7,31;2,18]	
		Placebo	28	37,18 ± 2,61	28	22,29 ± 10,63	-14,36 ± 2,05	p = 0.2881	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,4083

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Citalopram									
99003 <i>MADRS</i>	<i>Baseline MADRS-Wert 20-34</i>	Citalopram	137	28,07 ± 3,29	137	14,93 ± 8,41	-13,22 ± 0,77	-1,22 ± 1,04 [-3,26; 0,83] p = 0,2431	p = 0,3161
		Placebo	138	27,78 ± 3,08	138	15,58 ± 9,35	-12,00 ± 0,76		
	<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>	Citalopram	22	36,32 ± 1,32	22	15,77 ± 10,59	-17,49 ± 2,03	-4,54 ± 3,08 [-10,60; 1,52] p = 0,1413	
		Placebo	16	36,69 ± 1,35	16	21,63 ± 12,03	-12,95 ± 2,36		
89303 <i>MADRS</i>	<i>Baseline MADRS-Wert 20-34</i>	Citalopram	81	28,07 ± 3,66	81	12,52 ± 10,15	-14,84 ± 1,40	-2,64 ± 2,27 [-7,12; 1,84] p = 0,2469	p = 0,2810
		Placebo	38	27,21 ± 3,59	38	14,79 ± 11,15	-12,20 ± 2,00		
	<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>	Citalopram	53	40,43 ± 4,85	53	21,08 ± 16,62	-14,99 ± 1,82	1,20 ± 2,71 [-4,15; 6,55] p = 0,6581	
		Placebo	28	41,64 ± 4,88	28	21,43 ± 14,21	-16,19 ± 2,41		
89306 <i>MADRS</i>	<i>Baseline MADRS-Wert 20-34</i>	Citalopram	124	27,90 ± 3,45	124	13,14 ± 10,44	-13,73 ± 1,24	-0,30 ± 2,03 [-4,30; 3,70] p = 0,8830	p = 0,2621
		Placebo	55	28,65 ± 3,07	55	13,85 ± 12,05	-13,43 ± 1,81		
	<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>	Citalopram	61	40,25 ± 4,52	61	18,85 ± 16,21	-19,89 ± 1,83	-4,10 ± 2,70 [-9,42; 1,23] p = 0,1309	
		Placebo	34	40,24 ± 4,59	34	22,88 ± 15,38	-15,79 ± 2,33		
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,7043
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,6784

Studie <i>Erhebungs- instrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA SD = Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015									

Die Interaktionstests zeigen in den beiden Vortioxetin Studien 305 und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik (jeweils $p > 0,2$), wohingegen der Interaktionstest in der Vortioxetin-Studie 11492A einen Beleg auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik zeigt ($p = 0,0065$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik ($p = 0,4083$).

Die Interaktionstests zeigen in den einzelnen Citalopram Studien 99003, 89303 und 89303 keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik (jeweils $p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik ($p = 0,7043$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik ($p = 0,6784$; *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.1.4 Stratifizierung nach Regionen bzw. Ländern

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Regionen bzw. Länder dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Regionen bzw. Länder auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt. Da die Studien 89303 und 89306 ausschließlich in Westeuropa durchgeführt wurden, sind für diese Studien keine Interaktionstests verfügbar.

Tabelle 4-332: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungs- instrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin									
305 HAMD₂₄	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	101	32,20 ± 4,18	101	15,77 ± 8,02	-16,58 ± 0,87	-7,93 ± 1,48 [-10,84;-5,02]	p = 0,0503
		Placebo	53	31,81 ± 4,10	53	23,49 ± 9,07	-8,64 ± 1,20	p < 0,0001	
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	0		0				
		Placebo	0		0				
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	129	32,74 ± 4,99	129	18,43 ± 9,73	-14,22 ± 0,77	-4,05 ± 1,31 [-6,63;-1,48]	
		Placebo	68	33,22 ± 4,74	68	22,75 ± 9,28	-10,17 ± 1,06	p = 0,0021	
11492A MADRS	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	54	33,70 ± 2,26	54	10,28 ± 7,82	-23,6 ± 1,42	-7,92 ± 2,47 [-12,77;-3,06]	p = 0,7930
		Placebo	27	32,56 ± 1,56	27	17,70 ± 11,32	-15,68 ± 2,03	p = 0,0015	
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	71	34,41 ± 2,75	71	11,93 ± 9,11	-22,24 ± 1,24	-6,70 ± 2,15 [-10,93;-2,48]	
		Placebo	35	34,20 ± 2,67	35	18,54 ± 11,67	-15,54 ± 1,76	p = 0,0020	
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	42	34,02 ± 2,69	42	17,81 ± 13,34	-16,20 ± 1,60	-5,40 ± 2,74 [-10,79;0,00]	
		Placebo	22	34,82 ± 3,28	22	23,55 ± 10,46	-10,80 ± 2,22	p = 0,0501	
13267A MADRS	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	124	31,20 ± 2,83	124	15,59 ± 8,92	-15,72 ± 0,89	-5,85 ± 1,51 [-8,81;-2,88]	p = 0,9531
		Placebo	66	30,89 ± 3,34	66	21,26 ± 9,47	-9,88 ± 1,22	p = 0,0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
	Skandinavien	Vortioxetin	99	31,11 ± 3,33	99	14,30 ± 10,57	-16,95 ± 1,00	-5,15 ± 1,74 [-8,57;-1,73] p = 0,0033	
		Placebo	88	30,83 ± 3,47	88	19,29 ± 11,16	-11,81 ± 1,43		
	Westeuropa	Vortioxetin	70	32,37 ± 4,00	70	15,64 ± 11,11	-16,34 ± 1,19	-5,40 ± 1,95 [-9,23;-1,57] p = 0,0059	
		Placebo	41	33,15 ± 3,53	41	21,49 ± 9,88	-10,94 ± 1,56		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,2823
Citalopram									
99003 <i>MADRS</i>	Osteuropa	Citalopram	0		0				p = 0,5223
		Placebo	0		0				
	Skandinavien	Citalopram	51	27,75 ± 4,22	51	12,88 ± 7,88	-15,49 ± 1,25	-2,52 ± 1,77 [-6,00; 0,95] p = 0,1541	
		Placebo	49	27,51 ± 3,75	49	15,29 ± 7,46	-12,97 ± 1,28		
	Westeuropa	Citalopram	101	29,83 ± 3,92	101	16,36 ± 8,84	-13,07 ± 0,88	-1,13 ± 1,26 [-3,61; 1,34] p = 0,3683	
		Placebo	96	29,58 ± 4,01	96	17,36 ± 10,42	-11,94 ± 0,90		
89303 <i>MADRS</i>	Osteuropa	Citalopram	0		0				
		Placebo	0		0				
	Skandinavien	Citalopram	0		0				
		Placebo	0		0				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
89306 <i>MADRS</i>	<i>Westeuropa</i>	Citalopram	134	32,96 ± 7,35	134	15,90 ± 13,70	-17,13 ± 1,13	-1,55 ± 1,97 [-5,44; 2,33] p = 0,4317	
		Placebo	66	33,33 ± 8,30	66	17,61 ± 12,87	-15,58 ± 1,61		
	<i>Osteuropa</i>	Citalopram	0		0				
		Placebo	0		0				
	<i>Skandinavien</i>	Citalopram	0		0				
		Placebo	0		0				
	<i>Westeuropa</i>	Citalopram	185	31,97 ± 6,97	185	15,02 ± 12,88	-17,09 ± 0,93	-1,62 ± 1,64 [-4,85; 1,60] p = 0,3217	
		Placebo	89	33,08 ± 6,76	89	17,30 ± 14,05	-15,47 ± 1,34		
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,4686
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,7656
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA SD = Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery-Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015									

Die Interaktionstests der einzelnen Vortioxetin Studien auf Basis der patientenindividuellen Daten zeigen für die Studien 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Region für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik (jeweils $p > 0,2$). In der Studie 305 zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Region für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik ($p < 0,2$). In der Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt es keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Region für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik ($p = 0,2823$).

Der Interaktionstest zeigt in der Citalopram Studie 99003 keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik ($p = 0,5223$). Für die Studien 89303 und 89306 gab es nur Patienten in der Gruppe Westeuropa. Auch der Interaktionstest der Gesamtbetrachtung der Citalopram Studien gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik ($p = 0,4686$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik ($p = 0,7656$; *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.1.5 Stratifizierung nach Zentren

Die Subgruppenanalyse zu etwaigen Zentrumseffekten Vortioxetin versus Placebo der Einzelstudien deutet auf eine Interaktion zwischen Zentrum und dem therapeutischen Effekt (Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015). Für die Analyse wurde die Veränderung der depressiven Symptomatik auf Basis des Gesamtscore der MADRS verwendet (MMRM-Analyse, LOCF-Daten). Die Interaktionen sind geprägt von gegensätzlichen Effektmaßen in den einzelnen Studien, d.h. signifikante und nicht-signifikante Präferenzen für Vortioxetin bzw. signifikante und nicht-signifikante Präferenzen für Placebo. Die Verteilung der Präferenzen zeigen keine Unterschiede zwischen den Studien. Die Analyse zur Subgruppe „Zentrum“ zeigt eine homogene Verteilung der Präferenzen für Vortioxetin oder Placebo, wobei Vortioxetin dem Placebo statistisch signifikant überlegen ist. Es wird lediglich eine geringe Veränderung der Effektmaße registriert, wenn die Interaktion mit dem Faktor „Zentrum“ berücksichtigt wird. Der Einfluss des Faktors „Zentrum“ ist Teil der interindividuellen Variabilität in den Zentren der eingeschlossenen Studien; und bestätigt die Vielschichtigkeit des Krankheitsbildes der Depression.

Die Subgruppenanalyse zu etwaigen Zentrumseffekten der Einzelstudien Citalopram versus Placebo deutet auf keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Zentrum und dem therapeutischen Effekt (Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015). Für die Analyse wurde die Veränderung der depressiven Symptomatik auf Basis des Gesamtscore der MADRS verwendet (MMRM-Analyse, LOCF-Daten).

Auf die Berechnung der Interaktionsterme der Zentrumseffekte Vortioxetin versus Citalopram wird aufgrund der großen Anzahl an Zentren mit teilweise geringer Patientenzahl pro Zentrum verzichtet. Entsprechende Analysen können zu nicht validen Aussagen führen; bzw.

zu falsch negativen oder falsch positiven Signifikanztests führen, die zu Fehlinterpretationen führen können.

4.3.2.1.3.2.1.6 Stratifizierung nach sonstigen a priori geplanten Parametern

a. Stratifizierung nach Alter bei Beginn der Erkrankung (a priori geplant)

Tabelle 4-333: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik stratifiziert nach Alter bei Beginn der Erkrankung aus RCT mit Citalopram (FAS, LOCF, ANCOVA)

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Citalopram vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
97205*							
<u>HAMD₂₄</u>							
<i>≥ 60 Jahre (spätes Auftreten der Erkrankung)</i>							
Citalopram 10 - 40 mg (flexible Dosierung)	64	na	64	na	-39,2 ± 32,6 (Prozent ± SD)	na	
Placebo	69	na	69	na	-43,1 ± 29,7 (Prozent ± SD)		
<i>< 60 Jahre (nicht spätes Auftreten der Erkrankung)</i>							
Citalopram 10 - 40 mg (flexible Dosierung)	20	na	20	na	-40,8 ± 34,6 (Prozent ± SD)	na na p < 0,05	
Placebo	21	na	21	na	-22,5 ± 30,9 (Prozent ± SD)		p = 0,02
<u>MADRS</u>							
<i>≥ 60 Jahre (spätes Auftreten der Erkrankung)</i>							
Citalopram 10 - 40 mg (flexible Dosierung)	64	na	64	na	-38,7 ± 35,1 (Prozent ± SD)	na	
Placebo	69	na	69	na	-36,9 ± 36,3 (Prozent ± SD)		p = 0,11
<i>< 60 Jahre (nicht spätes Auftreten der Erkrankung)</i>							

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS- Mittelwert ± SE	Differenz Citalopram vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Citalopram 10 - 40 mg (flexible Dosierung)	20	na	20	na	-40,9 ± 33,1 (Prozent ± SD)	na na p < 0,05	
Placebo	21	na	21	na	-24,6 ± 33,6 (Prozent ± SD)		
Daten basieren auf FAS, LOCF, ANCOVA, falls nicht anders angegeben SE: Standardfehler, SD = Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery-Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Rating Scale for Depression</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Kovarianzanalyse</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> * a priori geplante Subgruppenanalyse Quelle: Roose et al. 2004							

In der Citalopram Studie 97205 wurden für die für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik verwendeten Erhebungsinstrumente MADRS und HAMD₂₄ Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Alter bei Beginn der Erkrankung durchgeführt. Der Interaktionstest der Studie zeigt auf dem Erhebungsinstrument MADRS einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter bei Beginn der Erkrankung (p<0,2) und auf dem Erhebungsinstrument HAMD₂₄ einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter bei Beginn der Erkrankung (p<0,05).

4.3.2.1.3.2.2 Ansprechrate

4.3.2.1.3.2.2.1 Stratifizierung nach Geschlecht

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Ansprechrate keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Geschlecht dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Geschlecht auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt.

Tabelle 4-334: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrate stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungs- instrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Responder zu Studienende n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin						
305 <i>HAMD₂₄</i>	<i>Männer</i>	Vortioxetin	107	47 / 43,9	3,953 [1,805;8,660]	p = 0,0571
		Placebo	54	6 / 11,1	p = 0,0006	
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	171	86 / 50,3	1,710 [1,191;2,455]	
		Placebo	85	25 / 29,4	p = 0,0036	
11492A <i>MADRS</i>	<i>Männer</i>	Vortioxetin	72	42 / 58,3	1,500 [0,953;2,361]	p = 0,9868
		Placebo	36	14 / 38,9	p = 0,0798	
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	136	98 / 72,1	1,507 [1,153;1,969]	
		Placebo	69	33 / 47,8	p = 0,0027	
13267A <i>MADRS</i>	<i>Männer</i>	Vortioxetin	112	72 / 64,3	1,929 [1,263;2,945]	p = 0,6945
		Placebo	48	16 / 33,3	p = 0,0024	
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	188	107 / 56,9	1,739 [1,294;2,337]	
		Placebo	110	36 / 32,7	p = 0,0002	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Ansprechrate stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,3577
Citalopram						
99003 <i>MADRS</i>	<i>Männer</i>	Citalopram	49	23 / 46,9	1,187 [0,739;1,908]	p = 0,9027
		Placebo	43	17 / 39,5	p = 0,4784	
	<i>Frauen</i>	Citalopram	110	58 / 52,7	1,148 [0,877;1,501]	
		Placebo	111	51 / 45,9	p = 0,3147	
89303 <i>MADRS</i>	<i>Männer</i>	Citalopram	40	24 / 60,0	1,050 [0,670;1,644]	p = 0,6500
		Placebo	21	12 / 57,1	p = 0,8312	
	<i>Frauen</i>	Citalopram	94	55 / 58,5	1,197 [0,849;1,688]	
		Placebo	45	22 / 48,9	p = 0,3058	
89306	<i>Männer</i>	Citalopram	72	41 / 56,9	0,823	p = 0,0827

Studie <i>Erhebungs- instrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Responder zu Studienende n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
MADRS		Placebo	26	18 / 69,2	[0,594;1,139] p = 0,2396	
	Frauen	Citalopram	113	71 / 62,8	1,200	
			Placebo	63	33 / 52,4	[0,911;1,579] p = 0,1945
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Ansprechrate stratifiziert nach Geschlecht (Random Effect Model)						p = 0,1513
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Ansprechrate stratifiziert nach Geschlecht (Random Effect Model)						p = 0,1283
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den Vortioxetin Studien 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Ansprechrate (jeweils $p > 0,2$). Die Studie 305 zeigt in dem Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung ($p < 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Ansprechrate ($p = 0,3577$).

Bei 2 der 3 Citalopram Studien (99003, 89303) zeigen die Interaktionstests keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Ansprechrate (jeweils $p > 0,2$). Bei der Studie 89306 zeigt der Interaktionstest einen Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p = 0,0827$).

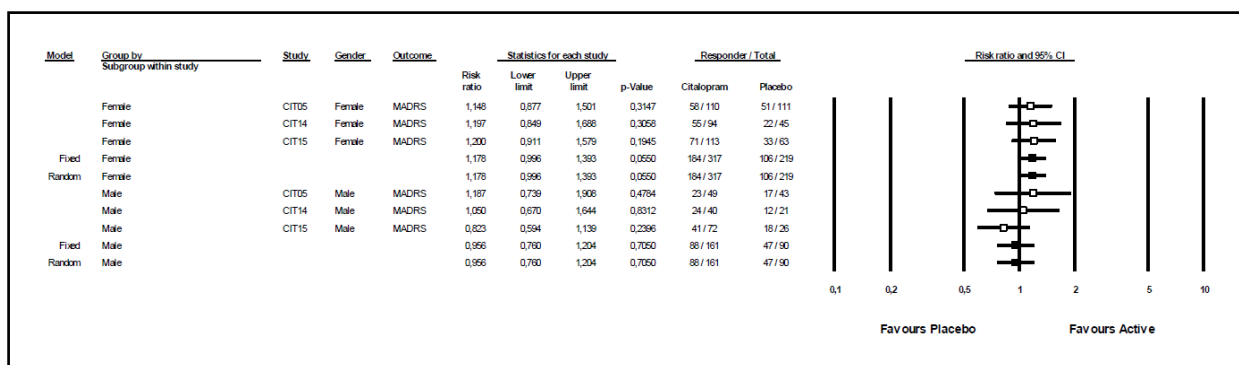


Abbildung 214: Meta-Analyse stratifiziert nach Geschlecht für den Endpunkt Ansprechrates (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

[CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; Female = Frauen, Male = Männer]

Die Gesamtbetrachtung der 3 Citalopram Studien in der Meta-Analyse gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Ansprechrates (Frauen vs Männer – Relatives Risiko [95%-KI]: 1,232 [0,927; 1,638]; $p = 0,1513$). Der Effektschätzer Relatives Risiko zeigt für den Endpunkt Ansprechrates bei homogener Datenlage (Frauen: $I^2=0,0\%$, $p = 0,9698$; Männer: $I^2=0,0\%$, $p = 0,4091$) in beiden Subgruppen Frauen ($p = 0,0550$) und Männer ($p = 0,7050$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo.

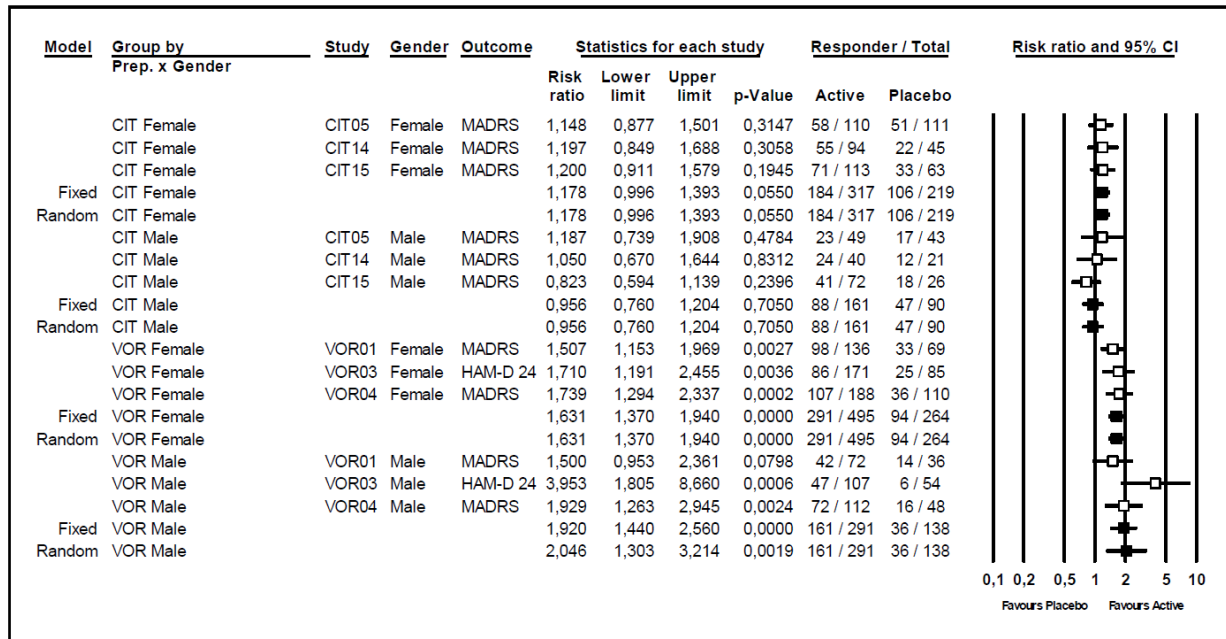


Abbildung 215: Indirekter Vergleich stratifiziert nach Geschlecht für den Endpunkt Ansprechrates (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; Female = Frauen, Male = Männer]

Tabelle 4-335: Ergebnisse des indirekten Vergleichs stratifiziert nach Geschlecht für den Endpunkt Ansprechrates aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

Fixed effect model (Risk ratio)						
Group	VOR	CIT	Δ	95% CI _{low}	95% CI _{upp}	p-value
Females	1.631	1.178	1.384	1.087	1.762	0.0084
Males	1.920	0.956	2.007	1.388	2.902	0.0002
Total	1.736	1.111	1.563	1.276	1.914	<0.0001
Interaction			0.689	0.444	1.071	0.0981

Random effects model (Risk ratio)						
Group	VOR	CIT	Δ	95% CI _{low}	95% CI _{upp}	p-value
Females	1.631	1.178	1.384	1.087	1.762	0.0084
Males	2.046	0.956	2.139	1.289	3.551	0.0033
Total	1.756	1.111	1.581	1.250	1.999	0.0001
Interaction			0.647	0.369	1.134	0.1283

Der indirekte Vergleich von Vortioxetin und Citalopram gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Ansprechrates (Frauen vs Männer – Relatives Risiko [95%-KI]: 0,647 [0,369; 1,134]; p = 0,1283; *Random Effect Model*).

Der Effektschätzer Relatives Risiko für den Endpunkt Ansprechrates zeigt in den Vortioxetin-Studien sowohl für die Subgruppe Frauen (p<0,0001) als auch für die Subgruppe Männer

($p = 0,0019$) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo. In den Citalopram-Studien zeigt sich in beiden Subgruppen Frauen ($p = 0,0550$) und Männer ($p = 0,7050$) keine statistisch signifikante Überlegenheit von Citalopram gegenüber Placebo. Die paarweisen Analysen waren jeweils homogen bzw. zeigten einen Hinweis auf moderate Heterogenität für Vortioxetin in der Subgruppe Männer ($I^2=54,5\%$, $p = 0,1110$).

In der Gesamtbetrachtung des Endpunkts Ansprechrate (Relatives Risiko) ist Vortioxetin sowohl in den beiden Subgruppen Frauen ($p = 0,0084$) und Männer ($p = 0,0033$) als auch in der Gesamtpopulation ($p = 0,0001$) dem Citalopram statistisch signifikant überlegen.

4.3.2.1.3.2.2 Stratifizierung nach Alter

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Ansprechrate keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Alter dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Alter auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt.

Tabelle 4-336: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrate stratifiziert nach Alter aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Responder zu Studienende n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin						
305 <i>HAMD₂₄</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	174	85 / 48,9	1,771 [1,220;2,571]	p = 0,1101
		Placebo	87	24 / 27,6	p = 0,0027	
	>50 Jahre	Vortioxetin	104	48 / 46,2	3,429 [1,669;7,042]	
		Placebo	52	7 / 13,5	p = 0,0008	
11492A <i>MADRS</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	144	91 / 63,2	1,431 [1,081;1,894]	p = 0,5826
		Placebo	77	34 / 44,2	p = 0,0122	
	>50 Jahre	Vortioxetin	64	49 / 76,6	1,649	

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Responder zu Studienende n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
		Placebo	28	13 / 46,4	[1,083;2,511] p = 0,0197	
13267A <i>MADRS</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	175	104 / 59,4	1,847 [1,329;2,565]	p = 0,8729
		Placebo	87	28 / 32,2	p = 0,0003	
	>50 Jahre	Vortioxetin	125	75 / 60,0	1,775 [1,244;2,533]	
		Placebo	71	24 / 33,8	p = 0,0016	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Ansprechrate stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,3852
Citalopram						
99003 <i>MADRS</i>	≤ 50 Jahre	Citalopram	107	54 / 50,5	1,029 [0,785;1,348]	p = 0,1385
		Placebo	106	52 / 49,1	p = 0,8369	
	>50 Jahre	Citalopram	52	27 / 51,9	1,558 [0,966;2,512]	
		Placebo	48	16 / 33,3	p = 0,0692	
89303 <i>MADRS</i>	≤ 50 Jahre	Citalopram	93	56 / 60,2	1,004 [0,751;1,341]	p = 0,2007
		Placebo	45	27 / 60,0	p = 0,9807	
	>50 Jahre	Citalopram	41	23 / 56,1	1,603 [0,832;3,088]	
		Placebo	20	7 / 35,0	p = 0,1586	
89306 <i>MADRS</i>	≤ 50 Jahre	Citalopram	124	77 / 62,1	0,953 [0,762;1,192]	p = 0,0931
		Placebo	66	43 / 65,2	p = 0,6739	
	>50 Jahre	Citalopram	61	35 / 57,4	1,650 [0,905;3,006]	
		Placebo	23	8 / 34,8	p = 0,1020	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Ansprechrate stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,0086
Indirekter Vergleich Vortioxetin vs Citalopram Ansprechrate stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,2491
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den Studien 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Ansprechrates (jeweils $p > 0,2$). Die Studie 305 zeigt in dem Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter ($p < 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Ansprechrates ($p = 0,3852$).

Der Interaktionstest zeigt in der Citalopram Studie 89303 keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Ansprechrates ($p = 0,2007$). Die Interaktionstests in den Citalopram-Studien 99003 ($p = 0,1385$) und 89306 ($p = 0,0931$) zeigen jeweils einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Ansprechrates zeigt.

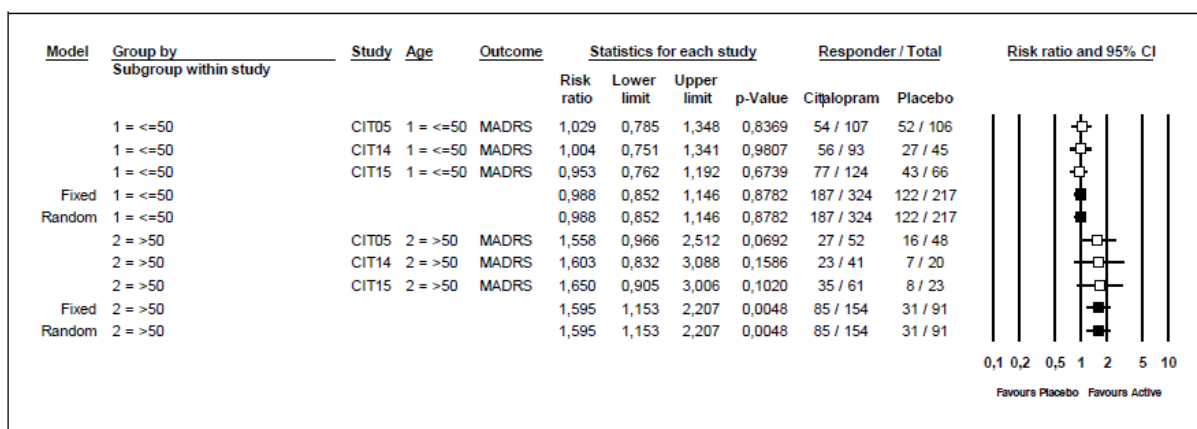


Abbildung 216: Meta-Analyse stratifiziert nach Alter für den Endpunkt Ansprechrates (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

[CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; Female = Frauen, Male = Männer]

Die Gesamtbetrachtung der 3 Citalopram Studien in der Meta-Analyse gibt einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Ansprechrates (Alter ≤ 50 Jahre vs Alter > 50 Jahre – Relatives Risiko [95%-KI]: 0,620 [0,434; 0,885]; $p = 0,0086$). Der Effektschätzer Relatives Risiko zeigt für den Endpunkt Ansprechrates bei homogener Datenlage (Alter ≤ 50 Jahre: $I^2=0,0\%$, $p = 0,9064$; Alter > 50 Jahre: $I^2=0,0\%$, $p = 0,9892$) in der Subgruppe Alter ≤ 50 Jahre keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo ($p = 0,8782$), wohingegen sich in der Subgruppe Alter > 50 Jahre eine statistisch signifikante Überlegenheit von Citalopram gegenüber Placebo zeigt ($p = 0,0048$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Ansprechrates ($p = 0,2491$; Relatives Risiko, *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.2.3 Stratifizierung nach Schweregrad der Erkrankung

Tabelle 4-337: Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechrate stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT mit Citalopram (FAS, LOCF, ANCOVA)

Studie	N	Ansprechrate an Studienende Anzahl / %	Unterschied (%) (95% KI) Citalopram vs. Placebo Odds ratio (95 % KI) p-Wert	Interaktionstest p-Wert
97205				
<u>HAMD₂₄*</u>				
<i>Schweregrad hoch</i>				
Citalopram 10 - 40 mg (flexible Dosierung)	37	17 / 46,0	na na p = 0,04	p = 0,0008
Placebo	31	7 / 22,6		
<i>Schweregrad niedrig</i>				
Citalopram 10 - 40 mg (flexible Dosierung)	47	17 / 36,2	na na p = 0,32	
Placebo	59	27 / 45,8		
Daten basieren auf FAS, LOCF, ANCOVA, falls nicht anders angegeben				
SD = Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben				
FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Kovarianzanalyse</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>				
* a priori geplante Subgruppenanalyse				
Quelle: Roose et al. 2004				

In der Citalopram Studie 97205 wurde für den Endpunkt Ansprechrate eine Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung (Schweregrad hoch bzw. niedrig; Grenzwert: mittlerer Baseline HAMD₂₄-Wert) durchgeführt. Der Interaktionstest der Studie zeigt einen Beleg für eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung (p<0,05) für diesen Endpunkt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt.

Tabelle 4-338: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrate stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungs- instrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Responder zu Studienende n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin						
305 <i>HAMD₂₄</i>	<i>Baseline MADRS- Wert 20-34</i>	Vortioxetin	233	113 / 48,5	2,024 [1,435;2,854]	p = 0,3366
		Placebo	121	29 / 24,0	p = 0,000	
	<i>Baseline MADRS- Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	45	20 / 44,4	4,000 [1,040;15,381]	
		Placebo	18	2 / 11,1	p = 0,044	
11492A <i>MADRS</i>	<i>Baseline MADRS- Wert 20-34</i>	Vortioxetin	121	80 / 66,1	1,285 [0,987;1,672]	p = 0,0740
		Placebo	68	35 / 51,5	p = 0,063	
	<i>Baseline MADRS- Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	87	60 / 69,0	2,126 [1,308;3,457]	
		Placebo	37	12 / 32,4	p = 0,002	
13267A <i>MADRS</i>	<i>Baseline MADRS- Wert 20-34</i>	Vortioxetin	246	149 / 60,6	1,875 [1,433;2,452]	p = 0,5508
		Placebo	130	42 / 32,3	p = 0,000	
	<i>Baseline MADRS- Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	54	30 / 55,6	1,556 [0,896;2,700]	
		Placebo	28	10 / 35,7	p = 0,116	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Ansprechrate stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,5035
Citalopram						
99003 <i>MADRS</i>	<i>Baseline MADRS- Wert 20-34</i>	Citalopram	137	70 / 51,1	1,119 [0,876;1,430]	p = 0,4226
		Placebo	138	63 / 45,7	p = 0,3674	
	<i>Baseline MADRS- Wert ≥ 35</i>	Citalopram	22	11 / 50,0	1,600 [0,692;3,700]	
		Placebo	16	5 / 31,3	p = 0,2718	
89303 <i>MADRS</i>	<i>Baseline MADRS- Wert 20-34</i>	Citalopram	81	50 / 61,7	1,173 [0,829;1,659]	p = 0,8096
		Placebo	38	20 / 52,6	p = 0,3678	

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Responder zu Studienende n / %	Vortioxetin vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
	<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>	Citalopram	53	29 / 54,7	1,094 [0,702;1,706]	
		Placebo	28	14 / 50,0	p = 0,6907	
89306 <i>MADRS</i>	<i>Baseline MADRS-Wert 20-34</i>	Citalopram	124	75 / 60,5	0,924 [0,728;1,173]	p = 0,1127
		Placebo	55	36 / 65,5	p = 0,5171	
	<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>	Citalopram	61	37 / 60,7	1,375 [0,895;2,111]	
		Placebo	34	15 / 44,1	p = 0,1457	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Ansprechrates stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,2395
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Ansprechrates stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,8807
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den Studien 305 und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Ansprechrates (jeweils $p > 0,2$). Die Studie 11492A zeigt in dem Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung ($p < 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Ansprechrates ($p = 0,5035$).

Die Interaktionstests zeigen in den Citalopram Studien 99003 und 89303 keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Ansprechrates ($p > 0,2$). Der Interaktionstest in der Citalopram-Studie 89306 gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Ansprechrates ($p < 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Ansprechrates ($p = 0,2395$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Ansprechrates ($p = 0,8807$; Relatives Risiko, *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.2.4 Stratifizierung nach Regionen bzw. Ländern

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Ansprechrate keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Regionen bzw. Länder dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Regionen bzw. Länder auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt. Da die Studien 89303 und 89306 ausschließlich in Westeuropa durchgeführt wurden, sind für diese Studien keine Interaktionstests verfügbar.

Tabelle 4-339: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrate stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungs- instrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Responder zu Studienende n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert	
Vortioxetin							
305 <i>HAMD₂₄</i>	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	101	59 / 58,4	5,160 [2,386;11,159] p = 0,000	na	
		Placebo	53	6 / 11,3			
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	0				
		Placebo	0				
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	129	52 / 40,3			1,827 [1,115;2,994] p = 0,0167
		Placebo	68	15 / 22,1			
11492A <i>MADRS</i>	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	54	45 / 83,3	1,607 [1,096;2,356] p = 0,0151	p = 0,9534	
		Placebo	27	14 / 51,9			
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	71	53 / 74,6			1,537 [1,065;2,218] p = 0,0217
		Placebo	35	17 / 48,6			
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	42	19 / 45,2			1,422 [0,709;2,853]
		Placebo	22	7 / 31,8			

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Responder zu Studienende n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
					p = 0,3219	
13267A <i>MADRS</i>	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	124	72 / 58,1	1,916 [1,291;2,845]	p = 0,6018
		Placebo	66	20 / 30,3	p = 0,0013	
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	99	62 / 62,6	1,582 [1,081;2,316]	
		Placebo	48	19 / 39,6	p = 0,0183	
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	70	41 / 58,6	2,183 [1,269;3,756]	
		Placebo	41	11 / 26,8	p = 0,0048	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Ansprechrates stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,4162
Citalopram						
99003 <i>MADRS</i>	<i>Osteuropa</i>	Citalopram	0			p = 0,1681
		Placebo	0			
	<i>Skandinavien</i>	Citalopram	51	31 / 60,8	1,489 [0,995;2,228]	
		Placebo	49	20 / 40,8	p = 0,0527	
	<i>Westeuropa</i>	Citalopram	101	46 / 45,5	1,041 [0,763;1,421]	
		Placebo	96	42 / 43,8	p = 0,8002	
89303 <i>MADRS</i>	<i>Osteuropa</i>	Citalopram	0			
		Placebo	0			
	<i>Skandinavien</i>	Citalopram	0			
		Placebo	0			
	<i>Westeuropa</i>	Citalopram	134	79 / 59,0	1,144 [0,871;1,504]	
		Placebo	66	34 / 51,5	p = 0,3335	
89306 <i>MADRS</i>	<i>Osteuropa</i>	Citalopram	0			
		Placebo	0			
	<i>Skandinavien</i>	Citalopram	0			
		Placebo	0			
	<i>Westeuropa</i>	Citalopram	185	112 / 60,5	1,056 [0,853;1,308]	
		Placebo	89	51 / 57,3	p = 0,6144	

Studie <i>Erhebungs- instrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Responder zu Studienende n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Interaktionstest Vortioxetin Citalopram vs Placebo Ansprechrate stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,1400
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Ansprechrate stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,1078
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Die Gesamtbetrachtung aller 3 Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Ansprechrate (p = 0,4162).

Bei der Citalopram-Studie 99003 zeigt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Ansprechrate (p = 0,1681).

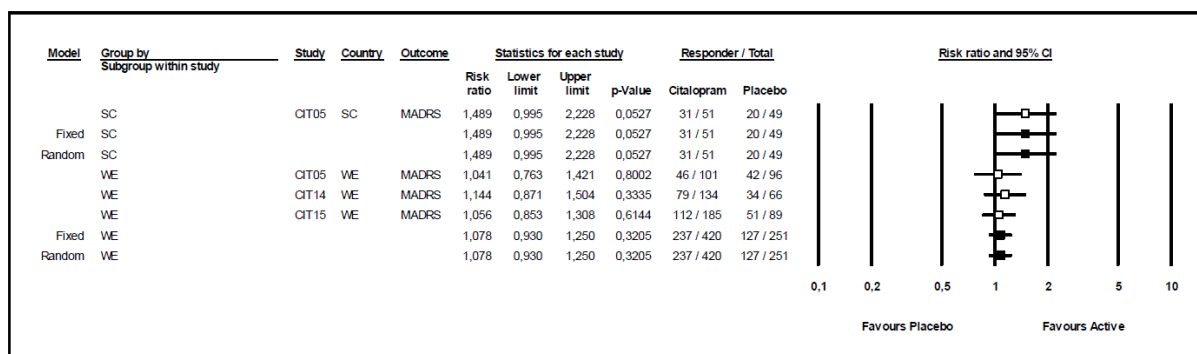


Abbildung 217: Meta-Analyse stratifiziert nach Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Ansprechrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten
 [CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; SC = Skandinavien, WE = Westeuropa]

Die Gesamtbetrachtung der 3 Citalopram-Studien in der Meta-Analyse gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Ansprechrate (Skandinavien vs Westeuropa – Relatives Risiko [95%-KI]: 1,381 [0,899; 2,122]; p = 0,1400). Der Effektschätzer Relatives Risiko zeigt für den Endpunkt Ansprechrate bei homogener Datenlage (Skandinavien: $I^2=0,0\%$, p=1,0000; Westeuropa: $I^2=0,0\%$, p = 0,8754) in beiden Subgruppen Skandinavien (p = 0,0527) und Westeuropa (p = 0,3205) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo.

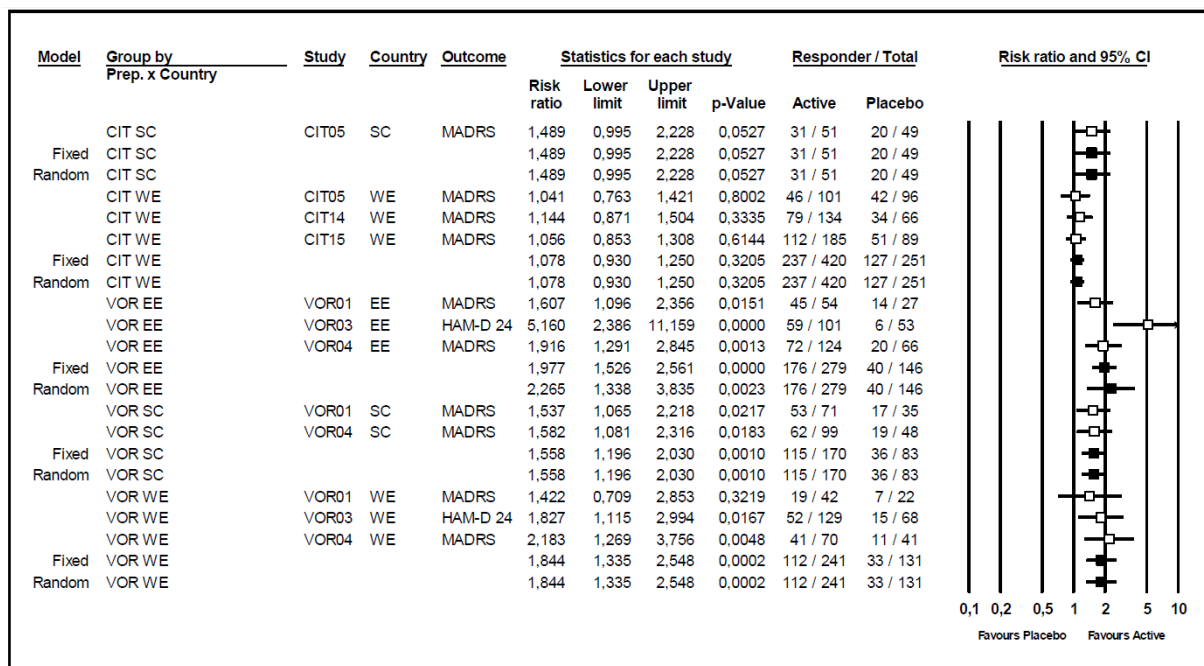


Abbildung 218: Indirekter Vergleich stratifiziert nach Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Ansprechrte (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; EE = Osteuropa, SC = Skandinavien, WE = Westeuropa]

Tabelle 4-340: Ergebnisse des indirekten Vergleichs stratifiziert nach Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Ansprechrte (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

Fixed effect model (Risk ratio)						
Group	VOR	CIT	Δ	95% Cl _{low}	95% Cl _{upp}	p-value
Eastern Europe	1.977					
Scandinavia	1.558	1.489	1.047	0.646	1.694	0.8533
Western Europe	1.844	1.078	1.711	1.199	2.441	0.0031
Total	1.835	1.119	1.640	1.324	2.032	<0.0001
Interaction SC vs. WE			0.612	0.336	1.113	0.1078

Random effects model (Risk ratio)						
Group	VOR	CIT	Δ	95% Cl _{low}	95% Cl _{upp}	p-value
Eastern Europe	2.265					
Scandinavia	1.558	1.489	1.047	0.646	1.694	0.8533
Western Europe	1.844	1.078	1.711	1.199	2.441	0.0031
Total	1.920	1.119	1.716	1.249	2.358	0.0009
Interaction SC vs. WE			0.612	0.336	1.113	0.1078

Der indirekte Vergleich von Vortioxetin und Citalopram gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Ansprechrte

(Skandinavien vs Westeuropa – Relatives Risiko [95%-KI]: 0,612 [0,336; 1,113]; $p = 0,1078$; *Random Effect Model*).

Der Effektschätzer Relatives Risiko für den Endpunkt Ansprechrate zeigt in den Vortioxetin-Studien sowohl für die Subgruppe Osteuropa ($p = 0,0023$) als auch für die Subgruppen Skandinavien ($p = 0,0010$) und Westeuropa ($p = 0,0002$) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo. In den Citalopram-Studien zeigt sich in beiden Subgruppen Skandinavien ($p = 0,0527$) und Westeuropa ($p = 0,3205$) keine statistisch signifikante Überlegenheit von Citalopram gegenüber Placebo. Die paarweisen Analysen waren jeweils homogen, bzw. liefern einen Beleg auf substantielle Heterogenität für Vortioxetin in der Subgruppe Osteuropa ($I^2=71,8\%$, $p = 0,0288$).

In der Gesamtbetrachtung des Endpunkts Ansprechrate (Relatives Risiko) ist Vortioxetin in der Subgruppe Westeuropa ($p = 0,0031$) und in der Gesamtpopulation ($p = 0,0009$) dem Citalopram statistisch signifikant überlegen, wohingegen in der Subgruppe Skandinavien ($p = 0,8533$) kein signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram zu verzeichnen ist. In der Subgruppe Osteuropa lagen für Citalopram keine Daten vor.

4.3.2.1.3.2.2.5 Stratifizierung nach sonstigen a priori geplanten Parametern

a. Stratifizierung nach Alter bei Beginn der Erkrankung (a priori geplant)

Tabelle 4-341: Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechrate stratifiziert nach Alter bei Beginn der Erkrankung aus RCT mit Citalopram (FAS, LOCF, ANCOVA)

Studie	N	Ansprechrate in Woche 8 Anzahl / %	Unterschied (%) (95% KI) Citalopram vs. Placebo Odds ratio (95 % KI) p-Wert	Interaktionstest p-Wert	
97205					
<u>HAMD₂₄*</u>					
≥ 60 Jahre (spätes Auftreten der Erkrankung)					
Citalopram 10 - 40 mg (flexible Dosierung)	64	26 / 40,6	na	p = 0,41	
Placebo	69	29 / 42,0			
< 60 Jahre (nicht spätes Auftreten der Erkrankung)					
Citalopram 10 - 40 mg (flexible Dosierung)	20	8 / 40,0	na na p < 0,05		
Placebo	21	5 / 23,8			
Daten basieren auf FAS, LOCF, ANCOVA, falls nicht anders angegeben					
SD = Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben					
FAS: Full Analysis Set, ANCOVA: Kovarianzanalyse, LOCF: Last Observation Carried Forward					
* a priori geplante Subgruppenanalyse					
Quelle: Roose et al. 2004					

In der Citalopram Studie 97205 wurde für den Endpunkt Ansprechrate eine Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Alter bei Beginn der Erkrankung durchgeführt. Der Interaktionstest der Studie zeigt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter bei Beginn der Erkrankung ($p > 0,2$) für diesen Endpunkt.

4.3.2.1.3.2.3 Remissionsrate

4.3.2.1.3.2.3.1 Stratifizierung nach Geschlecht

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Remissionsrate keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Geschlecht dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt

4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Geschlecht auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt.

Tabelle 4-342: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsrate stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie Erhebungs- instrument	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Remissions- rate zu Studienende n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin						
305 <i>HAMD₁₇</i>	<i>Männer</i>	Vortioxetin	107	25 / 23,4	3,154 [1,156;8,604] p = 0,0249	p = 0,3157
		Placebo	54	4 / 7,4		
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	171	42 / 24,6	1,740 [0,968;3,127] p = 0,0642	
		Placebo	85	12 / 14,1		
11492A <i>MADRS</i>	<i>Männer</i>	Vortioxetin	72	26 / 36,1	1,444 [0,759;2,750] p = 0,2630	p = 0,3829
		Placebo	36	9 / 25,0		
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	136	76 / 55,9	2,029 [1,346;3,061] p = 0,0007	
		Placebo	69	19 / 27,5		
13267A <i>MADRS</i>	<i>Männer</i>	Vortioxetin	112	36 / 32,1	1,286 [0,735;2,249] p = 0,3782	p = 0,0968
		Placebo	48	12 / 25,0		
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	188	73 / 38,8	2,373 [1,499;3,755] p = 0,0002	
		Placebo	110	18 / 16,4		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Remissionsrate stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,2820
Citalopram						
99003 <i>MADRS</i>	<i>Männer</i>	Citalopram	49	20 / 40,8	1,032 [0,626;1,703] p = 0,9006	p = 0,9395
		Placebo	43	17 / 39,5		

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Remissionsrate zu Studienende n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
89303 MADRS	Frauen	Citalopram	110	46 / 41,8	1,009 [0,738;1,379] p = 0,9547	p = 0,4604
		Placebo	111	46 / 41,4		
	Männer	Citalopram	40	21 / 52,5	1,002 [0,606;1,658] p = 0,9929	
		Placebo	21	11 / 52,4		
	Frauen	Citalopram	94	53 / 56,4	1,269 [0,875;1,840] p = 0,2099	
		Placebo	45	20 / 44,4		
89306 MADRS	Männer	Citalopram	72	40 / 55,6	0,850 [0,600;1,203] p = 0,3585	p = 0,2084
		Placebo	26	17 / 65,4		
	Frauen	Citalopram	113	67 / 59,3	1,132 [0,855;1,499] p = 0,3868	
		Placebo	63	33 / 52,4		
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Remissionsrate stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,2342
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Remissionsrate stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,8299
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den Studien 305 und 11492A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Remissionsrate (jeweils $p > 0,2$). Die Studie 13267A zeigt in dem Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p < 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Ansprechrate ($p = 0,2820$).

Der Interaktionstest zeigt in allen drei Citalopram Studien (99003, 89303, 89306) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Remissionsrate ($p > 0,2$). Auch die Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Remissionsrate ($p = 0,2342$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Remissionsrate ($p = 0,8299$; Relatives Risiko, *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.3.2 Stratifizierung nach Alter

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Remissionsrate keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Alter dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Alter auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt.

Tabelle 4-343: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsrate stratifiziert nach Alter aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Remissionsrate zu Studienende n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin						
305 <i>HAMD₁₇</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	174	47 / 27,0	1,958 [1,097;3,495]	p = 0,6834
		Placebo	87	12 / 13,8	p = 0,0230	
	>50 Jahre	Vortioxetin	104	20 / 19,2	2,500 [0,901;6,937]	
		Placebo	52	4 / 7,7	p = 0,0785	
11492A <i>MADRS</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	144	67 / 46,5	1,791 [1,182;2,715]	p = 0,8629
		Placebo	77	20 / 26,0	p = 0,0060	
	>50 Jahre	Vortioxetin	64	35 / 54,7	1,914 [1,023;3,582]	
		Placebo	28	8 / 28,6	p = 0,0423	
13267A <i>MADRS</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	175	62 / 35,4	1,712 [1,084;2,706]	p = 0,4795
		Placebo	87	18 / 20,7	p = 0,0212	
	>50 Jahre	Vortioxetin	125	47 / 37,6	2,225 [1,267;3,907]	
		Placebo	71	12 / 16,9	p = 0,0054	

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Remissionsrate zu Studienende n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Remissionsrate stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,4756
Citalopram						
99003 <i>MADRS</i>	≤ 50 Jahre	Citalopram	107	44 / 41,1	0,890 [0,655;1,208]	p = 0,1242
		Placebo	106	49 / 46,2	p = 0,4534	
	>50 Jahre	Citalopram	52	22 / 42,3	1,451 [0,843;2,497]	
		Placebo	48	14 / 29,2	p = 0,1796	
89303 <i>MADRS</i>	≤ 50 Jahre	Citalopram	93	53 / 57,0	1,069 [0,772;1,479]	p = 0,4067
		Placebo	45	24 / 53,3	p = 0,6896	
	>50 Jahre	Citalopram	41	21 / 51,2	1,463 [0,751;2,854]	
		Placebo	20	7 / 35,0	p = 0,2637	
89306 <i>MADRS</i>	≤ 50 Jahre	Citalopram	124	72 / 58,1	0,912 [0,721;1,155]	p = 0,0718
		Placebo	66	42 / 63,6	p = 0,4464	
	>50 Jahre	Citalopram	61	35 / 57,4	1,650 [0,905;3,006]	
		Placebo	23	8 / 34,8	p = 0,1020	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Remissionsrate stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,0143
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Remissionsrate stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,1440
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben <i>MADRS: Montgomery Åsperg Depression Rating Scale, HAMD: Hamilton Depression Scale, FAS: Full Analysis Set, ANCOVA: Analysis of Covariance, LOCF: Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Remissionsrate (jeweils $p > 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Remissionsrate ($p = 0,4756$).

Bei der Citalopram-Studie 89303 zeigt der Interaktionstest keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Remissionsrate ($p = 0,4067$),

wohingegen die Interaktionstests in den Citalopram-Studien 99003 ($p = 0,1242$) und 89306 ($p = 0,0718$) einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Remissionsrate zeigen.

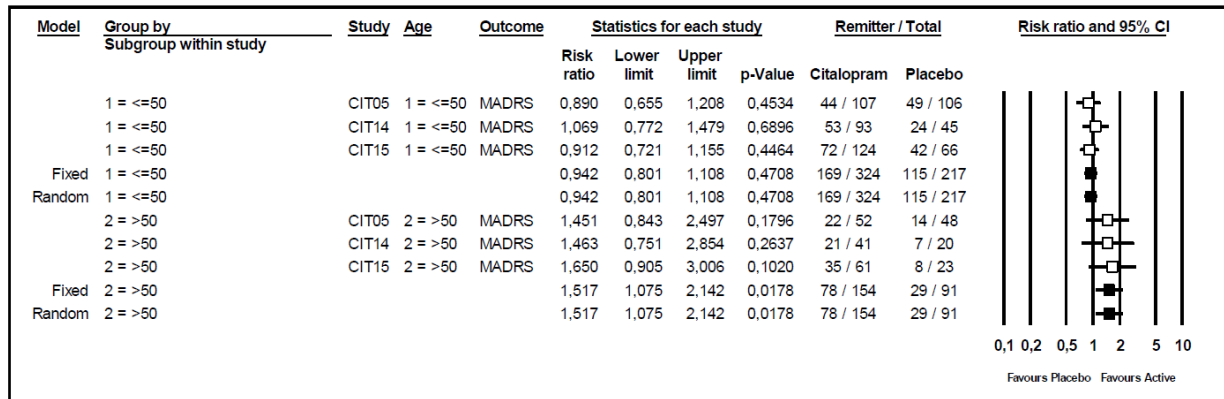


Abbildung 219: Meta-Analyse stratifiziert nach Alter für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

[CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; Alter ≤ 50 Jahre, Alter > 50 Jahre]

Die Gesamtbetrachtung der 3 Citalopram-Studien in der Meta-Analyse gibt einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Remissionsrate (Alter ≤ 50 Jahre vs Alter > 50 Jahre – Relatives Risiko [95%-KI]: 0,621 [0,424; 0,909]; $p = 0,0143$). Der Effektschätzer Relatives Risiko zeigt für den Endpunkt Remissionsrate bei homogener Datenlage (Alter ≤ 50 Jahre: $I^2=0,0\%$, $p = 0,6766$; Alter > 50 Jahre: $I^2=0,0\%$, $p = 0,9454$) in der Subgruppe Alter ≤ 50 Jahre ($p = 0,4708$) keine statistisch signifikante Überlegenheit von Citalopram gegenüber Placebo. In der Subgruppe Alter > 50 Jahre ist hingegen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Citalopram gegenüber Placebo zu beobachten ($p = 0,0178$).

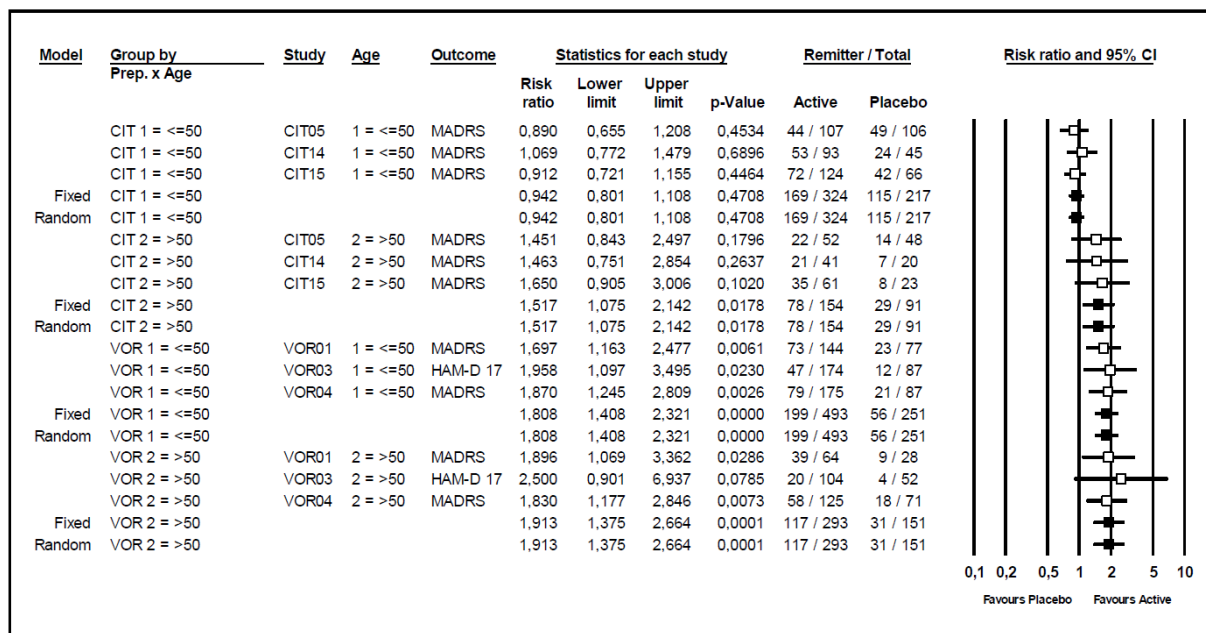


Abbildung 220: Indirekter Vergleich stratifiziert nach Alter für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; Alter ≤ 50 Jahre, Alter > 50 Jahre]

Tabelle 4-344: Ergebnisse des indirekten Vergleichs stratifiziert nach Alter für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

Fixed effect model (Risk ratio)						
Group	VOR	CIT	Δ	95% Cl _{low}	95% Cl _{upp}	p-value
≤ 50 years	1.808	0.942	1.919	1.425	2.585	<0.0001
> 50 years	1.913	1.517	1.261	0.782	2.034	0.3409
Total	1.852	1.055	1.755	1.370	2.249	<0.0001
Interaction			1.521	0.866	2.672	0.1440

Random effects model (Risk ratio)						
Group	VOR	CIT	Δ	95% Cl _{low}	95% Cl _{upp}	p-value
≤ 50 years	1.808	0.942	1.919	1.425	2.585	<0.0001
> 50 years	1.913	1.517	1.261	0.782	2.034	0.3409
Total	1.852	1.055	1.755	1.370	2.249	<0.0001
Interaction			1.521	0.866	2.672	0.1440

Der indirekte Vergleich von Vortioxetin und Citalopram gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Remissionsrate (Alter ≤ 50 Jahre vs Alter > 50 Jahre – Relatives Risiko [95%-KI]: 1,521 [0,866; 2,672]; p = 0,1440; *Random Effect Model*).

Der Effektschätzer Relatives Risiko für den Endpunkt Remissionsrate zeigt in den Vortioxetin-Studien sowohl für die Subgruppe Alter ≤ 50 Jahre ($p < 0,0001$) als auch für die Subgruppe Alter > 50 Jahre ($p = 0,0001$) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo. In den Citalopram-Studien zeigt sich in der Subgruppe Alter ≤ 50 Jahre ($p = 0,4708$) keine statistisch signifikante Überlegenheit von Citalopram gegenüber Placebo, wohingegen sich in der Subgruppe Alter > 50 Jahre ($p = 0,0178$) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Citalopram gegenüber Placebo zeigt. Die paarweisen Analysen waren jeweils homogen.

In der Gesamtbetrachtung des Endpunkts Remissionsrate (Relatives Risiko) ist Vortioxetin in der Subgruppe Alter ≤ 50 Jahre ($p < 0,0001$) und in der Gesamtpopulation ($p < 0,0001$) dem Citalopram statistisch signifikant überlegen. In der Subgruppe Alter > 50 Jahre ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram ($p = 0,3409$) zu verzeichnen.

4.3.2.1.3.2.3.3 Stratifizierung nach Schweregrad der Erkrankung

Tabelle 4-345: Ergebnisse für den Endpunkt Remissionsrate stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT mit Citalopram (FAS, LOCF, ANCOVA)

Studie	N	Remissionsrate zu Studienende Anzahl / %	Unterschied (%) (95% KI) Verum vs. Placebo Odds ratio (95 % KI) p-Wert	Interaktionstest p-Wert	
97205					
<u>HAMD₂₄*</u>					
<i>Schweregrad hoch</i>					
Citalopram 10 - 40 mg (flexible Dosierung)	37	13 / 35,1	na	p = 0,07	
Placebo	31	6 / 19,4			
<i>Schweregrad niedrig</i>					
Citalopram 10 - 40 mg (flexible Dosierung)	47	16 / 34,0	na		
Placebo	59	24 / 40,7			
Daten basieren auf FAS, LOCF, ANCOVA, falls nicht anders angegeben					
SD = Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben					
FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Kovarianzanalyse</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>					
* a priori geplante Subgruppenanalyse					
Quelle: Roose et al. 2004					

In der Citalopram Studie 97205 wurde für den Endpunkt Remissionsrate eine Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung (Schweregrad

hoch bzw. niedrig; Grenzwert: mittlerer Baseline HAMD₂₄-Wert) durchgeführt. Der Interaktionstest der Studie zeigt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung ($p < 0,2$) für diesen Endpunkt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt.

Tabelle 4-346: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsrate stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Remissionsrate zu Studienende n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin						
305 <i>HAMD₁₇</i>	<i>Baseline MADRS-Wert 20-34</i>	Vortioxetin	233	61 / 26,2	2,112 [1,255;3,554]	p = 0,9055
		Placebo	121	15 / 12,4	p = 0,049	
	<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	45	6 / 13,3	2,400 [0,310;18,554]	p = 0,4015
		Placebo	18	1 / 5,6	p = 0,4015	
11492A <i>MADRS</i>	<i>Baseline MADRS-Wert 20-34</i>	Vortioxetin	121	61 / 50,4	1,371 [0,958;1,962]	p = 0,0150
		Placebo	68	25 / 36,8	p = 0,0842	
	<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	87	41 / 47,1	5,812 [1,921;17,590]	p = 0,0018
		Placebo	37	3 / 8,1	p = 0,0018	
13267A <i>MADRS</i>	<i>Baseline MADRS-Wert 20-34</i>	Vortioxetin	246	95 / 38,6	1,931 [1,323;2,818]	p = 0,9105
		Placebo	130	26 / 20,0	p = 0,0006	
	<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	54	14 / 25,9	1,815 [0,659;4,998]	p = 0,2489
		Placebo	28	4 / 14,3	p = 0,2489	

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Remissionsrate zu Studienende n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Remissionsrate stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,1816
Citalopram						
99003 <i>MADRS</i>	<i>Baseline MADRS-Wert 20-34</i>	Citalopram	137	59 / 43,1	1,007 [0,767;1,323]	p = 0,6715
		Placebo	138	59 / 42,8	p = 0,9583	
	<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>	Citalopram	22	7 / 31,8	1,273 [0,447;3,623]	
		Placebo	16	4 / 25,0	p = 0,6514	
89303 <i>MADRS</i>	<i>Baseline Baseline MADRS-Wert 20-34</i>	Citalopram	81	49 / 60,5	1,210 [0,841;1,740]	p = 0,7682
		Placebo	38	19 / 50,0	p = 0,3042	
	<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>	Citalopram	53	25 / 47,2	1,101 [0,658;1,840]	
		Placebo	28	12 / 42,9	p = 0,7146	
89306 <i>MADRS</i>	<i>Baseline MADRS-Wert 20-34</i>	Citalopram	124	74 / 59,7	0,887 [0,702;1,121]	p = 0,0898
		Placebo	55	37 / 67,3	p = 0,3163	
	<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>	Citalopram	61	33 / 54,1	1,415 [0,870;2,300]	
		Placebo	34	13 / 38,2	p = 0,1614	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Remissionsrate stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,1943
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Remissionsrate stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,8631
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den beiden Vortioxetin Studien 305 und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Remissionsrate (jeweils $p > 0,2$). Bei der Studie 11492A zeigt der Interaktionstest einen Beleg für eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung ($p < 0,05$).

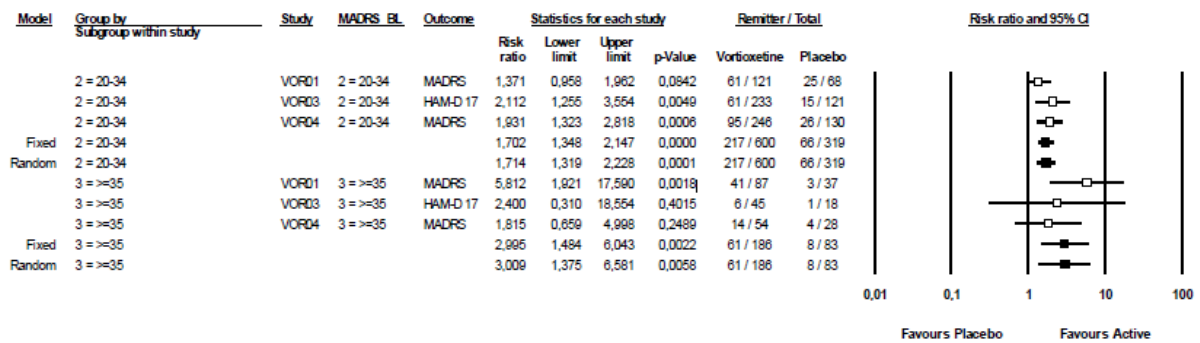


Abbildung 1: Meta-Analyse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten
 [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Die Gesamtbetrachtung aller 3 Vortioxetin Studien in der Meta-Analyse gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Remissionsrate (mittelgradige MDE vs schwere MDE – Relatives Risiko [95%-KI]: 0,570 [0,250; 1,301]; $p = 0,1816$). Der Effektschätzer Relatives Risiko zeigt für den Endpunkt Remissionsrate bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage (mittelgradige MDE: $I^2=19,5\%$, $p = 0,2887$; schwere MDE: $I^2=15,3\%$, $p = 0,3071$) in beiden Subgruppen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p < 0,0001$) bzw. ($p = 0,0058$).

Die Interaktionstests zeigen in den beiden Citalopram Studien (99003 und 89303) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Remissionsrate ($p > 0,2$). Der Interaktionstest zeigt in der Citalopram Studie 89306 einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Remissionsrate ($p = 0,0898$).

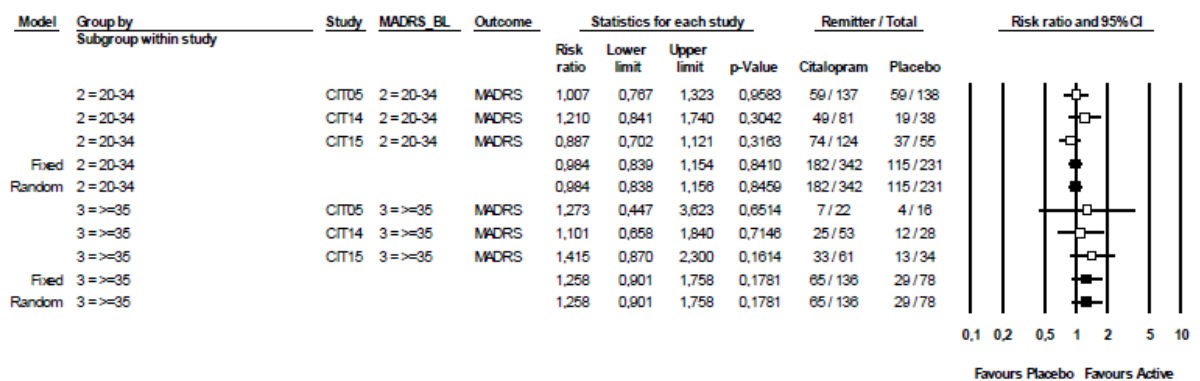


Abbildung 221: Meta-Analyse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

[CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Die Gesamtbetrachtung aller 3 Citalopram Studien in der Meta-Analyse gibt ebenfalls einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Remissionsrate (mittelgradige MDE vs schwere MDE – Relatives Risiko [95%-KI]: 0,782 [0,540; 1,134]; $p = 0,1943$). Der Effektschätzer Relatives Risiko zeigt für den Endpunkt Remissionsrate bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage (mittelgradige MDE: $I^2=1,1\%$, $p = 0,3638$; schwere MDE: $I^2=0,0\%$, $p = 0,7846$) in beiden Subgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram gegenüber Placebo ($p = 0,8459$) bzw. ($p = 0,1781$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Remissionsrate ($p = 0,8631$; Relatives Risiko, *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.3.4 Stratifizierung nach Regionen bzw. Ländern

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Remissionsrate keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Regionen bzw. Länder dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Regionen bzw. Länder auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt. Da die Studien 89303 und 89306 ausschließlich in Westeuropa durchgeführt wurden, sind für diese Studien keine Interaktionstests verfügbar.

Tabelle 4-347: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsrate stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Remissionsrate zu Studienende n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin						
305 HAMD₁₇	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	101	30 / 29,7	5,248 [1,679;16,396] p = 0,0043	na
		Placebo	53	3 / 5,7		
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	0			
		Placebo	0			
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	129	27 / 20,9	2,033 [0,934;4,425] p = 0,0737	
		Placebo	68	7 / 10,3		
11492A MADRS	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	54	35 / 64,8	1,944 [1,101;3,433] p = 0,0219	p = 0,3968
		Placebo	27	9 / 33,3		
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	71	38 / 53,5	1,703 [0,997;2,908] p = 0,0512	
		Placebo	35	11 / 31,4		
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	42	18 / 42,9	4,714 [1,202;18,493] p = 0,0262	
		Placebo	22	2 / 9,1		
13267A MADRS	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	124	37 / 29,8	1,969 [1,047;3,703] p = 0,0354	p = 0,8214
		Placebo	66	10 / 15,2		
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	99	41 / 41,4	1,807 [1,023;3,193] p = 0,0416	
		Placebo	48	11 / 22,9		
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	70	29 / 41,4	2,427 [1,170;5,034] p = 0,0173	
		Placebo	41	7 / 17,1		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Remissionsrate stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,5153
Citalopram						
99003 MADRS	<i>Osteuropa</i>	Citalopram	0			p = 0,1496
		Placebo	0			
	<i>Skandinavien</i>	Citalopram	51	27 / 52,9	1,365 [0,882;2,113] p = 0,1623	
		Placebo	49	19 / 38,8		
	<i>Westeuropa</i>	Citalopram	101	36 / 35,6	0,900	

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Remissionsrate zu Studienende n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
		Placebo	96	38 / 39,6	[0,628;1,291] p = 0,5684	
89303 <i>MADRS</i>	<i>Osteuropa</i>	Citalopram	0			
		Placebo	0			
	<i>Skandinavien</i>	Citalopram	0			
		Placebo	0			
	<i>Westeuropa</i>	Citalopram	134	74 / 55,2	1,176	
		Placebo	66	31 / 47,0	[0,873;1,584] p = 0,2874	
89306 <i>MADRS</i>	<i>Osteuropa</i>	Citalopram	0			
		Placebo	0			
	<i>Skandinavien</i>	Citalopram	0			
		Placebo	0			
	<i>Westeuropa</i>	Citalopram	185	107 / 57,8	1,030	
		Placebo	89	50 / 56,2	[0,825;1,284] p = 0,7964	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Remissionsrate stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,2539
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Remissionsrate stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,0528
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , HAMD: <i>Hamilton Depression Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Die Gesamtbetrachtung aller 3 Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Remissionsrate (p = 0,5153).

Bei der Citalopram-Studie 99003 zeigt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Remissionsrate (p = 0,1496). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Citalopram-Studien gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Remissionsrate (p = 0,2539).

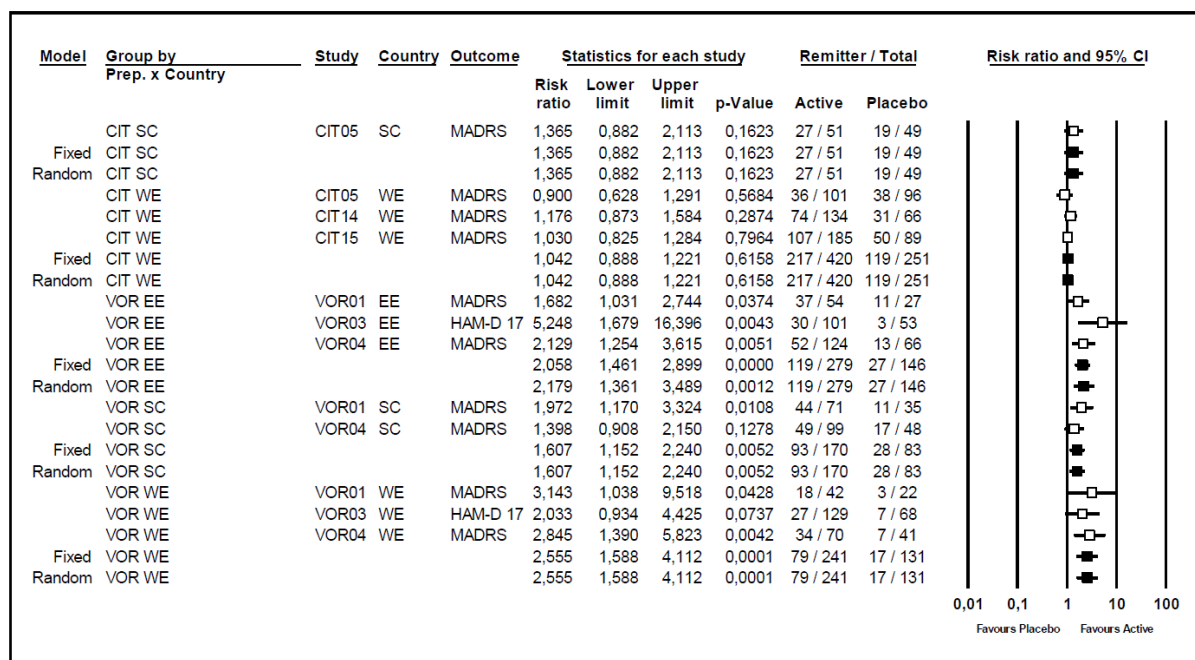


Abbildung 222: Indirekter Vergleich stratifiziert nach Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Remissionsrate (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; EE = Osteuropa, SC = Skandinavien, WE = Westeuropa]

Tabelle 4-348: Ergebnisse des indirekten Vergleichs stratifiziert nach Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Remissionsrate aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

Fixed effect model (Risk ratio)						
Group	VOR	CIT	Δ	95% CI _{low}	95% CI _{upp}	p-value
Eastern Europe	2.058					
Scandinavia	1.607	1.365	1.177	0.680	2.037	0.5612
Western Europe	2.555	1.042	2.453	1.485	4.052	0.0005
Total	2.057	1.072	1.919	1.474	2.499	<0.0001
Interaction SC vs. WE			0.480	0.228	1.009	0.0528

Random effects model (Risk ratio)						
Group	VOR	CIT	Δ	95% CI _{low}	95% CI _{upp}	p-value
Eastern Europe	2.179					
Scandinavia	1.607	1.365	1.177	0.680	2.037	0.5612
Western Europe	2.555	1.042	2.453	1.485	4.052	0.0005
Total	2.057	1.072	1.919	1.474	2.499	<0.0001
Interaction SC vs. WE			0.480	0.228	1.009	0.0528

Der indirekte Vergleich von Vortioxetin und Citalopram gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Remissionsrate

(Skandinavien vs Westeuropa – Relatives Risiko [95%-KI]: 0,480 [0,228; 1,009]; $p = 0,0528$; *Random Effect Model*).

Der Effektschätzer Relatives Risiko für den Endpunkt Remissionsrate zeigt in den Vortioxetin-Studien sowohl für die Subgruppe Osteuropa ($p = 0,0005$) als auch für die Subgruppen Skandinavien ($p = 0,0049$) und Westeuropa ($p = 0,0004$) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo. In den Citalopram-Studien zeigt sich in den Subgruppen Skandinavien ($p = 0,1623$) und Westeuropa ($p = 0,6158$) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Citalopram und Placebo. Die paarweisen Analysen zeigten jeweils keinen Hinweis auf Heterogenität.

In der Gesamtbetrachtung des Endpunkts Remissionsrate (Relatives Risiko; *Random Effect Model*) ist Vortioxetin in der Subgruppe Westeuropa ($p = 0,0005$) und in der Gesamtpopulation ($p < 0,0001$) dem Citalopram statistisch signifikant überlegen. In der Subgruppe Skandinavien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram ($p = 0,5612$) zu verzeichnen ist. In der Subgruppe Osteuropa lagen für Citalopram keine Daten vor.

4.3.2.1.3.2.3.5 Stratifizierung nach sonstigen a priori geplanten Parametern

a. Stratifizierung nach Alter bei Beginn der Erkrankung (a priori geplant)

Tabelle 4-349: Ergebnisse für den Endpunkt Remissionsrate stratifiziert nach Alter bei Beginn der Erkrankung aus RCT mit Citalopram (FAS, LOCF, ANCOVA)

Studie	N	Remissionsrate zu Studienende Anzahl / %	Unterschied (%) (95% KI) Citalopram vs. Placebo Odds ratio (95 % KI) p-Wert	Interaktionstest p-Wert	
97205					
<u>HAMD₂₄*</u>					
≥ 60 Jahre (spätes Auftreten der Erkrankung)					
Citalopram 10 - 40 mg (flexible Dosierung)	64	23 / 35,9	na	p = 0,55	
Placebo	69	26 / 37,7			
< 60 Jahre (nicht spätes Auftreten der Erkrankung)					
Citalopram 10 - 40 mg (flexible Dosierung)	20	6 / 30,0	na na p < 0,05		
Placebo	21	4 / 19,1			
Daten basieren auf FAS, LOCF, ANCOVA, falls nicht anders angegeben					
SD = Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten, na: nicht angegeben					
FAS: Full Analysis Set, ANCOVA: Kovarianzanalyse, LOCF: Last Observation Carried Forward					
* a priori geplante Subgruppenanalyse					
Quelle: Roose et al. 2004					

In der Citalopram Studie 97205 wurde für den Endpunkt Remissionsrate eine Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Alter bei Beginn der Erkrankung durchgeführt. Der Interaktionstest der Studie zeigt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter bei Beginn der Erkrankung ($p > 0,2$) für diesen Endpunkt.

4.3.2.1.3.2.4 Veränderung des Allgemeinzustandes

4.3.2.1.3.2.4.1 Stratifizierung nach Geschlecht

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Geschlecht dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator

Geschlecht auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt. Da für die Studien 89303 und 89306 keine patientenindividuellen Daten für diesen Endpunkt zur Verfügung stehen, wurden diese Studien nicht in die Auswertung der Subgruppen einbezogen.

Tabelle 4-350: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungs- instrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Stu- dien- ende n	Studienende Adjustierter CGI-I Wert LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin						
305 <i>CGI-I</i>	<i>Männer</i>	Vortioxetin	107	2,43 ± 0,11	-0,69 ± 0,19 [-1,06;-0,33]	p = 0,2489
		Placebo	54	3,12 ± 0,16	p = 0,0002	
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	171	2,40 ± 0,09	-0,42 ± 0,15 [-0,71;-0,13]	
		Placebo	85	2,82 ± 0,12	p = 0,0049	
11492A <i>CGI-I</i>	<i>Männer</i>	Vortioxetin	72	2,08 ± 0,14	-0,59 ± 0,24 [-1,07;-0,12]	p = 0,9268
		Placebo	36	2,68 ± 0,20	p = 0,0141	
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	136	2,04 ± 0,11	-0,57 ± 0,17 [-0,91;-0,23]	
		Placebo	69	2,61 ± 0,15	p = 0,0012	
13267A <i>CGI-I</i>	<i>Männer</i>	Vortioxetin	112	2,35 ± 0,12	-0,62 ± 0,21 [-1,03;-0,20]	p = 0,8191
		Placebo	48	2,97 ± 0,18	p = 0,0038	
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	188	2,28 ± 0,09	-0,68 ± 0,14 [-0,96;-0,39]	
		Placebo	110	2,96 ± 0,12	p < 0,0001	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Veränderung des Allgemeinzustandes stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,5885
Citalopram						
99003 <i>CGI-I</i>	<i>Männer</i>	Citalopram	49	2,29 ± 0,18	-0,24 ± 0,26 [-0,75;0,26]	p = 0,7394
		Placebo	43	2,54 ± 0,19	p = 0,3482	
	<i>Frauen</i>	Citalopram	110	2,16 ± 0,11	-0,35 ± 0,16 [-0,66;-0,04]	
		Placebo	111	2,51 ± 0,11	p = 0,00281	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Veränderung des Allgemeinzustandes stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,7059
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Veränderung des Allgemeinzustandes stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,5583
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben CGI-I: <i>Clinical Global Impression - Improvement</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> ,						

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Studienende n	Studienende Adjustierter CGI-I Wert LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den einzelnen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes (jeweils $p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes ($p = 0,5885$).

Bei der Citalopram-Studie 99003 zeigt der Interaktionstest keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes ($p = 0,7394$). Der Interaktionstest der meta-analytischen Berechnung gibt ebenfalls keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes ($p = 0,7059$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes ($p = 0,5583$; *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.4.2 Stratifizierung nach Alter

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Alter dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Alter auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt. Da für die Studien 89303 und 89306 keine patientenindividuellen Daten für diesen Endpunkt zur Verfügung stehen, wurden diese Studien nicht in die Auswertung der Subgruppen einbezogen.

Tabelle 4-351: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes stratifiziert nach Alter aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungs- instrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Stu- dien- ende n	Studienende Adjustierter CGI-I Wert LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin						
305 <i>CGI-I</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	174	2,41 ± 0,09	-0,56 ± 0,15 [-0,84;-0,27]	p = 0,7420
		Placebo	87	2,96 ± 0,12	p = 0,0002	
	>50 Jahre	Vortioxetin	104	2,40 ± 0,11	-0,48 ± 0,19 [-0,85;-0,10]	
		Placebo	52	2,88 ± 0,16	p = 0,0125	
11492A <i>CGI-I</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	144	2,05 ± 0,10	-0,52 ± 0,16 [-0,84;-0,20]	p = 0,5161
		Placebo	77	2,57 ± 0,13	p = 0,0014	
	>50 Jahre	Vortioxetin	64	2,09 ± 0,15	-0,73 ± 0,27 [-1,26;-0,21]	
		Placebo	28	2,82 ± 0,23	p = 0,0066	
13267A <i>CGI-I</i>	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	175	2,33 ± 0,10	-0,55 ± 0,16 [-0,86;-0,23]	p = 0,3334
		Placebo	87	2,88 ± 0,13	p = 0,0006	
	>50 Jahre	Vortioxetin	125	2,29 ± 0,12	-0,78 ± 0,18 [-1,14;-0,43]	
		Placebo	71	3,07 ± 0,15	p < 0,0001	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Veränderung des Allgemeinzustandes stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,5240
Citalopram						
99003 <i>CGI-I</i>	≤ 50 Jahre	Citalopram	107	2,23 ± 0,12	-0,35 ± 0,16 [-0,67;-0,04]	p = 0,6584
		Placebo	106	2,58 ± 0,12	p = 0,0278	
	>50 Jahre	Citalopram	52	2,15 ± 0,17	-0,22 ± 0,24 [-0,70;0,25]	
		Placebo	48	2,37 ± 0,18	p = 0,3576	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Veränderung des Allgemeinzustandes stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,6509
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Veränderung des Allgemeinzustandes stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,4851
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben CGI-I: <i>Clinical Global Impression - Improvement</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> ,						

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Studienende n	Studienende Adjustierter CGI-I Wert LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den einzelnen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes (jeweils $p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes ($p = 0,5240$).

Bei der Citalopram-Studie 99003 zeigt der Interaktionstest keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes ($p = 0,6584$). Der Interaktionstest der meta-analytischen Berechnung gibt ebenfalls keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes ($p = 0,6509$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes ($p = 0,4851$; *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.4.3 Stratifizierung nach Schweregrad der Erkrankung

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt. Da für die Studien 89303 und 89306 keine patientenindividuellen Daten für diesen Endpunkt zur Verfügung stehen, wurden diese Studien nicht in die Auswertung der Subgruppen einbezogen.

Tabelle 4-352: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Studienende n	Studienende Adjustierter CGI-I Wert LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin						
305 <i>CGI-I</i>	<i>Baseline MADRS-Wert 20-34</i>	Vortioxetin	233	2,39 ± 0,08	-0,52 ± 0,12 [-0,77;-0,28]	p = 0,9322
		Placebo	121	2,91 ± 0,10	p < 0,0001	
	<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	45	2,51 ± 0,18	-0,55 ± 0,31 [-1,16;0,05]	p = 0,00738
		Placebo	18	3,07 ± 0,27	p = 0,00738	
11492A <i>CGI-I</i>	<i>Baseline MADRS-Wert 20-34</i>	Vortioxetin	121	2,07 ± 0,11	-0,38 ± 0,17 [-0,72;-0,04]	p = 0,0631
		Placebo	68	2,45 ± 0,15	p = 0,0285	
	<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	87	2,04 ± 0,14	-0,93 ± 0,23 [-1,37;-0,48]	p < 0,0001
		Placebo	37	2,97 ± 0,20	p < 0,0001	
13267A <i>CGI-I</i>	<i>Baseline MADRS-Wert 20-34</i>	Vortioxetin	246	2,26 ± 0,08	-0,72 ± 0,13 [-0,97;-0,46]	p = 0,2733
		Placebo	130	2,98 ± 0,11	p < 0,0001	
	<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	54	2,52 ± 0,18	-0,37 ± 0,28 [-0,93;0,19]	p = 0,1915
		Placebo	28	2,89 ± 0,24	p = 0,1915	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Veränderung des Allgemeinzustandes stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,6874
Citalopram						
99003 <i>CGI-I</i>	<i>Baseline MADRS-Wert 20-34</i>	Citalopram	137	2,19 ± 0,10	-0,26 ± 0,14 [-0,53;0,01]	p = 0,2151
		Placebo	138	2,45 ± 0,10	p = 0,0588	
	<i>Baseline MADRS-Wert ≥ 35</i>	Citalopram	22	2,24 ± 0,27	-0,81 ± 0,41 [-1,61;-0,00]	p = 0,0490
		Placebo	16	3,04 ± 0,31	p = 0,0490	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Veränderung des Allgemeinzustandes stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,2486
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Veränderung des Allgemeinzustandes stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,3740

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Studienende n	Studienende Adjustierter CGI-I Wert LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben CGI-I: <i>Clinical Global Impression - Improvement</i> , MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen bei 2 der 3 Vortioxetin-Studien (305 und 13267A) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes (jeweils $p > 0,2$). Bei der Studie 11492A zeigt der Interaktionstest einen Hinweis für eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung ($p < 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes ($p = 0,6874$).

Bei der Citalopram-Studie 99003 zeigt der Interaktionstest keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes ($p > 0,2$). Die Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes ($p = 0,2486$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes ($p = 0,3740$; *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.4.4 Stratifizierung nach Regionen bzw. Ländern

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Regionen bzw. Länder dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Regionen bzw. Länder auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen

Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt. Da für die Studien 89303 und 89306 keine patientenindividuellen Daten für diesen Endpunkt zur Verfügung stehen, wurden diese Studien nicht in die Auswertung der Subgruppen einbezogen.

Tabelle 4-353: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Studienende n	Studienende Adjustierter CGI-I Wert LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert	
Vortioxetin							
305 <i>CGI-I</i>	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	101	2,20 ± 0,10	-1,10 ± 0,17 [-1,44;-0,76] p<0,0001	p = 0,0015	
		Placebo	53	3,30 ± 0,14			
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	0				
		Placebo	0				
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	129	2,53 ± 0,09			-0,36 ± 0,15 [-0,66;-0,06]
		Placebo	68	2,90 ± 0,12			p = 0,0185
11492A <i>CGI-I</i>	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	54	1,63 ± 0,16	-0,78 ± 0,27 [-1,31;-0,24] p = 0,0047	p = 0,9294	
		Placebo	27	2,41 ± 0,22			
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	71	1,76 ± 0,14			-0,64 ± 0,24 [-1,11;-0,17]
		Placebo	35	2,40 ± 0,20			p = 0,0079
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	42	2,31 ± 0,18			-0,69 ± 0,30 [-1,29;-0,09]
		Placebo	22	3,00 ± 0,25			p = 0,0241
13267A <i>CGI-I</i>	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	124	2,29 ± 0,11	-0,77 ± 0,18 [-1,12;-0,42] p<0,0001	p = 0,8651	
		Placebo	66	3,06 ± 0,14			
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	99	2,12 ± 0,12			-0,63 ± 0,21 [-1,03;-0,22]
		Placebo	48	2,75 ± 0,17			p = 0,0024
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	70	2,33 ± 0,14			-0,67 ± 0,23 [-1,12;-0,22]
		Placebo	41	3,00 ± 0,18			p = 0,0037
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Veränderung des Allgemeinzustandes stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,1580	
Citalopram							
99003 <i>CGI-I</i>	<i>Osteuropa</i>	Citalopram	0		-0,29 ± 0,23	p = 0,7442	
		Placebo	0				
	<i>Skandi-</i>	Citalopram	51	2,00 ± 0,16			

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Studienende n	Studienende Adjustierter CGI-I Wert LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
	<i>navien</i>	Placebo	49	2,29 ± 0,16	[-0,74;0,16] p = 0,2128	
	<i>Westeuropa</i>	Citalopram	101	2,25 ± 0,11	-0,38 ± 0,16	
		Placebo	96	2,63 ± 0,12	[-0,70;-0,06] p = 0,0213	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Veränderung des Allgemeinzustandes stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,7455
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Veränderung des Allgemeinzustandes stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,5993
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben CGI-I: <i>Clinical Global Impression - Improvement</i> , MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen bei 2 der 3 Vortioxetin-Studien (11492A und 13267A) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes (jeweils $p > 0,2$). Bei der Studie 305 zeigt der Interaktionstest einen Beleg für eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder ($p < 0,05$).

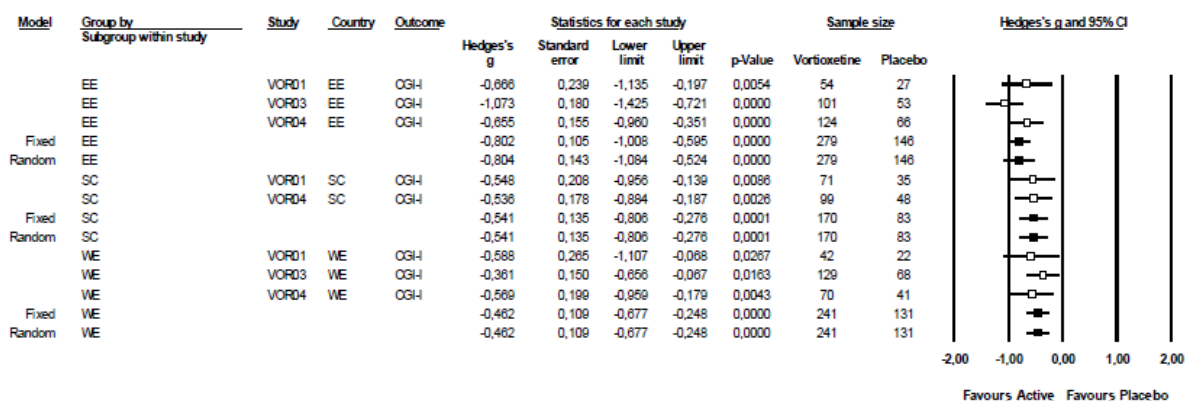


Abbildung 223: Indirekter Vergleich stratifiziert nach Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; EE = Osteuropa, SC = Skandinavien, WE = Westeuropa]

Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes ($p = 0,1580$). Der Effektschätzer Hedges'g zeigt für den Endpunkt

Veränderung des Allgemeinzustandes bei homogener bzw. bei einem Hinweis auf moderate Heterogenität der Datenlage (Osteuropa: $I^2=42,7\%$, $p = 0,1744$; Skandinavien: $I^2=0,0\%$, $p = 0,9649$; Westeuropa: $I^2=0,0\%$, $p = 0,6188$) in allen drei Subgruppen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo (jeweils $p < 0,0001$).

Bei der Citalopram-Studie 99003 zeigt der Interaktionstest keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes ($p > 0,2$). Der Interaktionstest der meta-analytischen Berechnung gibt ebenfalls keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes ($p = 0,7455$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes ($p = 0,5993$; *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.4.5 Stratifizierung nach sonstigen a priori geplanten Parametern

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes keine Auswertungen zu sonstige a priori geplanten Subgruppen dargestellt.

4.3.2.1.3.2.5 Veränderung der kognitiven Fähigkeiten

4.3.2.1.3.2.5.1 Stratifizierung nach Geschlecht

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Geschlecht dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Geschlecht auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt.

Tabelle 4-354: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin									
305 <i>HAMD Einzel-symptom 8</i>	<i>Männer</i>	Vortioxetin	107	1,63 ± 0,77	107	0,81 ± 0,81	-0,80 ± 0,07	-0,44 ± 0,11 [-0,66;-0,23]	p = 0,2095
		Placebo	54	1,52 ± 0,86	54	1,22 ± 0,86	-0,35 ± 0,09	p<0,0001	
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	171	1,54 ± 0,76	171	0,74 ± 0,75	-0,83 ± 0,05	-0,27 ± 0,09 [-0,44;-0,09]	
		Placebo	85	1,35 ± 0,70	85	0,87 ± 0,75	-0,57 ± 0,07	p = 0,0024	
11492A <i>MADRS Einzel-symptom 6</i>	<i>Männer</i>	Vortioxetin	72	3,79 ± 0,56	72	2,07 ± 1,27	-1,72 ± 0,16	-0,33 ± 0,27 [-0,85;0,19]	p = 0,9734
		Placebo	36	3,81 ± 0,52	36	2,19 ± 1,21	-1,39 ± 0,22	p = 0,2152	
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	136	3,68 ± 0,76	136	1,74 ± 1,24	-1,94 ± 0,12	-0,34 ± 0,19 [-0,72;0,03]	
		Placebo	69	3,74 ± 0,72	69	2,19 ± 1,39	-1,60 ± 0,16	p = 0,0737	
13267A <i>MADRS Einzel-symptom 6</i>	<i>Männer</i>	Vortioxetin	112	3,46 ± 0,77	112	1,96 ± 1,30	-1,49 ± 0,13	-0,32 ± 0,23 [-0,77;0,13]	p = 0,6546
		Placebo	48	3,65 ± 0,76	48	2,40 ± 1,45	-1,17 ± 0,19	p = 0,1589	
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	188	3,63 ± 0,67	188	2,09 ± 1,32	-1,49 ± 0,10	-0,45 ± 0,16 [-0,75;-0,14]	
		Placebo	110	3,64 ± 0,71	110	2,57 ± 1,31	-1,04 ± 0,13	p = 0,0041	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Veränderung der kognitiven Fähigkeiten stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,7131

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Citalopram									
99003 <i>MADRS Einzel-symptom 6</i>	<i>Männer</i>	Citalopram	49	3,08 ± 0,73	49	1,57 ± 1,21	-1,46 ± 0,18	-0,15 ± 0,27 [-0,68;0,37]	p = 0,9986
		Placebo	43	3,14 ± 1,04	43	1,95 ± 1,40	-1,31 ± 0,20	p = 0,5673	
	<i>Frauen</i>	Citalopram	110	3,38 ± 0,96	110	1,90 ± 1,23	-1,44 ± 0,12	-0,15 ± 0,16 [-0,47;0,17]	
		Placebo	111	3,25 ± 0,88	111	1,89 ± 1,31	-1,29 ± 0,12	p = 0,3547	
89303 <i>MADRS Einzel-symptom 6</i>	<i>Männer</i>	Citalopram	40	3,70 ± 1,04	40	1,83 ± 1,48	-1,71 ± 0,24	0,01 ± 0,39 [-0,76;0,78]	p = 0,8570
		Placebo	21	3,57 ± 1,03	21	1,81 ± 1,40	-1,72 ± 0,32	p = 0,9792	
	<i>Frauen</i>	Citalopram	94	3,69 ± 1,12	94	1,95 ± 1,66	-1,55 ± 0,15	-0,07 ± 0,26 [-0,58;0,43]	
		Placebo	45	3,67 ± 0,95	45	2,02 ± 1,48	-1,48 ± 0,22	p = 0,7693	
89306 <i>MADRS Einzel-symptom 6</i>	<i>Männer</i>	Citalopram	72	3,56 ± 1,12	72	1,63 ± 1,67	-1,79 ± 0,20	0,25 ± 0,36 [-0,46;0,96]	p = 0,1615
		Placebo	26	3,92 ± 0,84	26	1,65 ± 1,35	-2,04 ± 0,32	p = 0,4828	
	<i>Frauen</i>	Citalopram	113	3,70 ± 0,82	113	1,73 ± 1,60	-1,80 ± 0,16	-0,36 ± 0,24 [-0,84;0,13]	
		Placebo	63	3,70 ± 1,01	63	2,03 ± 1,71	-1,44 ± 0,21	p = 0,1469	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Veränderung der kognitiven Fähigkeiten stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,3864
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Veränderung der kognitiven Fähigkeiten stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,3853

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015									

Die Interaktionstests zeigen in den einzelnen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten (jeweils $p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten ($p = 0,7131$).

Die Interaktionstests zeigen bei 2 der 3 Citalopram-Studien (99003 und 89303) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten (jeweils $p > 0,2$). Bei der Studie 89306 zeigt der Interaktionstest einen Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p < 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten ($p = 0,3864$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten ($p = 0,3853$; *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.5.2 Stratifizierung nach Alter

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Alter dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Alter auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt.

Tabelle 4-355: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten stratifiziert nach Alter aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungs- instrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin									
305 HAM-D Einzel- symptom 8	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	174	1,59 ± 0,77	174	0,79 ± 0,80	-0,80 ± 0,05	-0,34 ± 0,09 [-0,51;-0,18]	p = 0,8721
		Placebo	87	1,44 ± 0,77	87	1,02 ± 0,83	-0,45 ± 0,07	p < 0,0001	
	> 50 Jahre	Vortioxetin	104	1,54 ± 0,76	104	0,73 ± 0,73	-0,88 ± 0,07	-0,32 ± 0,11 [-0,54;-0,10]	
		Placebo	52	1,38 ± 0,77	52	0,98 ± 0,78	-0,55 ± 0,10	p = 0,0044	
11492A MADR-S Einzel- symptom 6	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	144	3,69 ± 0,70	144	1,86 ± 1,25	-1,86 ± 0,11	-0,30 ± 0,18 [-0,65;0,06]	p = 0,6685
		Placebo	77	3,78 ± 0,68	77	2,18 ± 1,39	-1,56 ± 0,15	p = 0,0981	
	> 50 Jahre	Vortioxetin	64	3,78 ± 0,68	64	1,84 ± 1,26	-1,83 ± 0,17	-0,45 ± 0,30 [-1,03;0,13]	
		Placebo	28	3,71 ± 0,60	28	2,21 ± 1,13	-1,38 ± 0,26	p = 0,1285	
13267A MADR-S Einzel- symptom 6	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	175	3,54 ± 0,74	175	1,99 ± 1,27	-1,56 ± 0,11	-0,31 ± 0,17 [-0,64;0,02]	p = 0,4497
		Placebo	87	3,61 ± 0,78	87	2,40 ± 1,47	-1,25 ± 0,14	p = 0,0679	
	> 50 Jahre	Vortioxetin	125	3,62 ± 0,67	125	2,10 ± 1,37	-1,36 ± 0,13	-0,51 ± 0,19 [-0,88;-0,13]	
		Placebo	71	3,68 ± 0,65	71	2,66 ± 1,19	-0,85 ± 0,16	p = 0,0080	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Veränderung der kognitiven Fähigkeiten stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,6141
Citalopram									

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
99003 MADRS Einzel-symptom 6	≤ 50 Jahre	Citalopram	107	3,36 ± 0,94	107	1,80 ± 1,23	-1,45 ± 0,12	-0,19 ± 0,17 [-0,52;0,14]	p = 0,7106
		Placebo	106	3,22 ± 0,87	106	1,90 ± 1,34	-1,26 ± 0,12	p = 0,2594	
	> 50 Jahre	Citalopram	52	3,15 ± 0,80	52	1,79 ± 1,23	-1,44 ± 0,18	-0,07 ± 0,25 [-0,56;0,42]	
		Placebo	48	3,23 ± 1,04	48	1,94 ± 1,31	-1,37 ± 0,19	p = 0,7710	
89303 MADRS Einzel-symptom 6	≤ 50 Jahre	Citalopram	93	3,72 ± 1,07	93	1,86 ± 1,63	-1,67 ± 0,16	-0,12 ± 0,26 [-0,63;0,38]	p = 0,4657
		Placebo	45	3,62 ± 1,01	45	1,89 ± 1,34	-1,54 ± 0,22	p = 0,6322	
	> 50 Jahre	Citalopram	41	3,63 ± 1,16	41	2,02 ± 1,56	-1,46 ± 0,23	0,22 ± 0,39 [-0,54;0,98]	
		Placebo	20	3,65 ± 0,93	20	2,00 ± 1,69	-1,68 ± 0,32	p = 0,5707	
89306 MADRS Einzel-symptom 6	≤ 50 Jahre	Citalopram	124	3,71 ± 0,89	124	1,61 ± 1,59	-1,91 ± 0,16	-0,07 ± 0,24 [-0,53;0,39]	p = 0,2516
		Placebo	66	3,73 ± 1,05	66	1,67 ± 1,59	-1,84 ± 0,21	p = 0,7626	
	> 50 Jahre	Citalopram	61	3,51 ± 1,06	61	1,85 ± 1,69	-1,61 ± 0,21	-0,59 ± 0,38 [-1,34;0,17]	
		Placebo	23	3,87 ± 0,69	23	2,65 ± 1,50	-1,02 ± 0,33	p = 0,1271	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Veränderung der kognitiven Fähigkeiten stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,9945
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Veränderung der kognitiven Fähigkeiten stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,7355
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>									

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015									

Die Interaktionstests zeigen in den einzelnen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten (jeweils $p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten ($p = 0,6141$).

Die Interaktionstests zeigen in den einzelnen Citalopram-Studien 99003, 89303 und 89306 keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten (jeweils $p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten ($p = 0,9945$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten ($p = 0,7355$; *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.5.3 Stratifizierung nach Schweregrad der Erkrankung

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt.

Tabelle 4-356: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin									
305 HAMD Einzel- symptom 8	<i>Baseline MADRS- Wert 20-34</i>	Vortioxetin	233	1,50 ± 0,75	233	0,73 ± 0,74	-0,84 ± 0,05	-0,31 ± 0,07 [-0,46;-0,17]	p = 0,3853
		Placebo	121	1,42 ± 0,77	121	0,99 ± 0,83	-0,52 ± 0,06	p < 0,0001	
	<i>Baseline MADRS- Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	45	1,93 ± 0,75	45	0,96 ± 0,90	-0,75 ± 0,11	-0,48 ± 0,18 [-0,84;-0,13]	
		Placebo	18	1,39 ± 0,78	18	1,11 ± 0,68	-0,27 ± 0,16	p = 0,0083	
11492A MADRS Einzel- symptom 6	<i>Baseline MADRS- Wert 20-34</i>	Vortioxetin	121	3,62 ± 0,73	121	1,89 ± 1,24	-1,85 ± 0,12	-0,07 ± 0,19 [-0,44;0,31]	p = 0,0168
		Placebo	68	3,65 ± 0,71	68	1,96 ± 1,34	-1,78 ± 0,16	p = 0,7316	
	<i>Baseline MADRS- Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	87	3,85 ± 0,62	87	1,80 ± 1,27	-1,86 ± 0,15	-0,84 ± 0,25 [-1,33;-0,35]	
		Placebo	37	3,97 ± 0,50	37	2,62 ± 1,19	-1,03 ± 0,22	p = 0,0009	
13267A MADRS Einzel- symptom 6	<i>Baseline MADRS- Wert 20-34</i>	Vortioxetin	246	3,48 ± 0,73	246	1,93 ± 1,28	-1,57 ± 0,09	-0,46 ± 0,14 [-0,73;-0,19]	p = 0,4589
		Placebo	130	3,53 ± 0,71	130	2,45 ± 1,34	-1,11 ± 0,12	p = 0,0009	
	<i>Baseline MADRS- Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	54	4,00 ± 0,39	54	2,52 ± 1,36	-1,16 ± 0,19	-0,21 ± 0,30 [-0,81;0,39]	
		Placebo	28	4,14 ± 0,59	28	2,86 ± 1,38	-0,95 ± 0,26	p = 0,4876	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Veränderung der kognitiven Fähigkeiten stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,3922
Citalopram									

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
99003 MADRS Einzel- symptom 6	Baseline MADRS- Wert 20-34	Citalopram	137	3,19 ± 0,90	137	1,82 ± 1,20	-1,45 ± 0,11	-0,13 ± 0,14 [-0,41;-0,16]	p = 0,6031
		Placebo	138	3,14 ± 0,92	138	1,86 ± 1,31	-1,32 ± 0,11	p = 0,3755	
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Citalopram	22	3,91 ± 0,68	22	1,68 ± 1,43	-1,45 ± 0,28	-0,37 ± 0,43 [-1,20;0,47]	
		Placebo	16	3,88 ± 0,62	16	2,38 ± 1,45	-1,09 ± 0,33	p = 0,3906	
89303 MADRS Einzel- symptom 6	Baseline MADRS- Wert 20-34	Citalopram	81	3,25 ± 0,96	81	1,52 ± 1,38	-2,04 ± 0,17	-0,01 ± 0,27 [-0,53;0,52]	p = 0,8458
		Placebo	38	3,08 ± 0,63	38	1,53 ± 1,13	-2,03 ± 0,25	p = 0,9840	
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Citalopram	53	4,38 ± 0,92	53	2,51 ± 1,75	-0,84 ± 0,23	0,08 ± 0,31 [-0,55;0,70]	
		Placebo	28	4,39 ± 0,83	28	2,54 ± 1,64	-0,91 ± 0,29	p = 0,8117	
89306 MADRS Einzel- symptom 6	Baseline MADRS- Wert 20-34	Citalopram	124	3,40 ± 0,83	124	1,53 ± 1,39	-1,85 ± 0,16	-0,14 ± 0,25 [-0,64;0,35]	p = 0,8199
		Placebo	55	3,44 ± 0,88	55	1,65 ± 1,46	-1,71 ± 0,23	p = 0,5675	
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Citalopram	61	4,15 ± 0,98	61	2,02 ± 2,00	-1,68 ± 0,23	-0,24 ± 0,34 [-0,90;0,42]	
		Placebo	34	4,29 ± 0,87	34	2,35 ± 1,79	-1,44 ± 0,30	p = 0,4758	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Veränderung der kognitiven Fähigkeiten stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,9254
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Veränderung der kognitiven Fähigkeiten stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,5540

Studie <i>Erhebungs- instrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015									

Die Interaktionstests zeigen bei 2 der 3 Vortioxetin-Studien (305 und 13267A) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten (jeweils $p > 0,2$). Bei der Studie 11492A zeigt der Interaktionstest einen Beleg für eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung ($p < 0,05$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten ($p = 0,3922$).

Die Interaktionstests zeigen bei den Citalopram-Studien (99003, 89303 und 89306) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten (jeweils $p > 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten ($p = 0,9254$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten ($p = 0,5540$; *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.5.4 Stratifizierung nach Regionen bzw. Ländern

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Regionen bzw. Länder dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Regionen bzw. Länder auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt. Da die Studien 89303 und 89306 ausschließlich in Westeuropa durchgeführt wurden, sind für diese Studien keine Interaktionstests verfügbar.

Tabelle 4-357: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin									
305 <i>HAMD Einzel-symptom 8</i>	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	101	1,50 ± 0,66	101	0,66 ± 0,65	-0,85 ± 0,07	-0,38 ± 0,11 [-0,60;-0,15]	p = 0,8605
		Placebo	53	1,36 ± 0,74	53	0,96 ± 0,85	-0,47 ± 0,09	p = 0,0010	
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	0						
		Placebo	0						
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	129	1,63 ± 0,84	129	0,81 ± 0,83	-0,77 ± 0,06	-0,35 ± 0,10 [-0,55;-0,15]	
		Placebo	68	1,49 ± 0,80	68	1,09 ± 0,82	-0,42 ± 0,08	p = 0,0006	
11492A <i>MADRS Einzel-symptom 6</i>	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	54	3,54 ± 0,57	54	1,41 ± 0,94	-2,29 ± 0,17	-0,80 ± 0,30 [-1,39;-0,20]	p = 0,3199
		Placebo	27	3,41 ± 0,75	27	2,19 ± 0,92	-1,49 ± 0,25	p = 0,0086	
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	71	3,82 ± 0,66	71	1,87 ± 1,21	-1,87 ± 0,15	-0,31 ± 0,26 [-0,83;0,21]	
		Placebo	35	3,91 ± 0,45	35	2,20 ± 1,51	-1,55 ± 0,22	p = 0,2377	
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	42	3,81 ± 0,94	42	2,24 ± 1,56	-1,50 ± 0,20	-0,17 ± 0,34 [-0,83;0,49]	
		Placebo	22	3,82 ± 0,91	22	2,41 ± 1,56	-1,33 ± 0,27	p = 0,6136	
13267A <i>MADRS Einzel-</i>	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	124	3,48 ± 0,68	124	2,05 ± 1,10	-1,49 ± 0,11	-0,61 ± 0,19 [-0,99;-0,23]	p = 0,6261
		Placebo	66	3,47 ± 0,77	66	2,65 ± 1,23	-0,88 ± 0,16	p = 0,0015	

Studie <i>Erhebungs- instrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien- ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
<i>symptom 6</i>	<i>Skandi- navien</i>	Vortioxetin	99	3,65 ± 0,69	99	1,94 ± 1,47	-1,68 ± 0,13	-0,42 ± 0,22 [-0,86;0,01] p = 0,0569	
		Placebo	48	3,75 ± 0,64	48	2,42 ± 1,46	-1,26 ± 0,18		
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	70	3,63 ± 0,78	70	2,17 ± 1,36	-1,44 ± 0,15	-0,32 ± 0,25 [-0,81;0,16] p = 0,1937	
		Placebo	41	3,76 ± 0,73	41	2,56 ± 1,36	-1,12 ± 0,20		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Veränderung der kognitiven Fähigkeiten stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,3035
Citalopram									
99003 MADRS Einzel- symptom 6	<i>Osteuropa</i>	Citalopram	0		0				p = 0,6311
		Placebo	0		0				
	<i>Skandi- navien</i>	Citalopram	51	3,12 ± 1,05	51	1,63 ± 1,33	-1,56 ± 0,17	-0,24 ± 0,24 [-0,72;0,23] p = 0,3093	
		Placebo	49	3,22 ± 0,80	49	1,92 ± 1,17	-1,32 ± 0,17		
	<i>Westeuropa</i>	Citalopram	101	3,36 ± 0,82	101	1,94 ± 1,14	-1,35 ± 0,12	-0,10 ± 0,17 [-0,44;0,23] p = 0,5497	
		Placebo	96	3,21 ± 1,00	96	1,98 ± 1,39	-1,25 ± 0,12		
89303 MADRS Einzel- symptom 6	<i>Osteuropa</i>	Citalopram	0		0				
		Placebo	0		0				
	<i>Skandi- navien</i>	Citalopram	0		0				
		Placebo	0		0				
	<i>Westeuropa</i>	Citalopram	134	3,69 ± 1,09	134	1,91 ± 1,61	-1,77 ± 0,13	-0,06 ± 0,23	
		Placebo							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie <i>Erhebungsinstrument</i>	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung an Studienende zu Baseline LS-Mittelwert ± SE	Differenz Verum vs. Placebo ± SE [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
		Placebo	66	3,64 ± 0,97	66	1,95 ± 1,45	-1,71 ± 0,19	[-0,51;0,40] p = 0,7964	
89306 <i>MADRS Einzel-symptom 6</i>	<i>Osteuropa</i>	Citalopram	0		0				
		Placebo	0		0				
	<i>Skandinavien</i>	Citalopram	0		0				
		Placebo	0		0				
	<i>Westeuropa</i>	Citalopram	185	3,64 ± 0,95	185	1,69 ± 1,62	-1,98 ± 0,12	-0,18 ± 0,20 [-0,59;0,22]	
		Placebo	89	3,76 ± 0,97	89	1,92 ± 1,62	-1,79 ± 0,17	p = 0,3693	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Veränderung der kognitiven Fähigkeiten stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,5953
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Veränderung der kognitiven Fähigkeiten stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)									p = 0,5148
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben MADRS: <i>Montgomery Åsperg Depression Rating Scale</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015									

Die Interaktionstests zeigen in den einzelnen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten (jeweils $p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten ($p = 0,3035$).

Der Interaktionstest der Citalopram-Studie (99003) zeigt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten ($p = 0,6311$). Der Interaktionstest der meta-analytischen Berechnung gibt ebenfalls keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten ($p = 0,5953$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten ($p = 0,5148$; *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.5.5 Stratifizierung nach sonstigen a priori geplanten Parametern

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten keine Auswertungen zu sonstige a priori geplanten Subgruppen dargestellt.

4.3.2.1.3.2.6 Gesamtrate Studienabbrüche

4.3.2.1.3.2.6.1 Stratifizierung nach Geschlecht

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Geschlecht dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Geschlecht auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt.

Tabelle 4-358: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Gesamtrate Studienabbrüche n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin						
305	<i>Männer</i>	Vortioxetin	108	12 / 11,1	1,200 [0,446;3,232]	p = 0,7867
		Placebo	54	5 / 9,3	p = 0,7184	
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	171	16 / 9,4	1,006 [0,448;2,257]	
		Placebo	86	8 / 9,3	p = 0,9887	
11492A	<i>Männer</i>	Vortioxetin	72	9 / 12,5	0,900 [0,325;2,489]	p = 0,7525
		Placebo	36	5 / 13,9	p = 0,8392	
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	136	19 / 14,0	0,742 [0,390;1,411]	
		Placebo	69	13 / 18,8	p = 0,3622	
13267A	<i>Männer</i>	Vortioxetin	114	21 / 18,4	1,474 [0,635;3,421]	p = 0,6815
		Placebo	48	6 / 12,5	p = 0,3669	
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	188	39 / 20,7	1,201 [0,732;1,971]	
		Placebo	110	19 / 17,3	p = 0,4686	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamtrate Studienabbrüche stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,5824
Citalopram						
99003	<i>Männer</i>	Citalopram	49	0	0,098 [0,005;1,766]	p = 0,1931
		Placebo	43	4 / 9,3	p = 0,1153	
	<i>Frauen</i>	Citalopram	111	8 / 7,2	0,727 [0,304;1,739]	
		Placebo	111	11 / 9,9	p = 0,4741	
89303	<i>Männer</i>	Citalopram	40	9 / 22,5	1,181 [0,412;3,385]	p = 0,5238
		Placebo	21	4 / 19,0	p = 0,7565	
	<i>Frauen</i>	Citalopram	94	27 / 28,7	0,808 [0,487;1,340]	
		Placebo	45	16 / 35,6	p = 0,4086	
89306	<i>Männer</i>	Citalopram	72	23 / 31,9	1,661	p = 0,1840

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate Studienab- brüche n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
		Placebo	26	5 / 19,2	[0,705;3,913] p = 0,2457	
	Frauen	Citalopram	113	29 / 25,7	0,851	
		Placebo	63	19 / 30,2	[0,522;1,388] p = 0,5182	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Gesamtrate Studienabbrüche stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,5615
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Gesamtrate Studienabbrüche stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,8475
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den einzelnen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (jeweils $p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche ($p = 0,5824$).

Die Interaktionstests zeigen bei 2 der 3 Citalopram-Studien (99003, 89306) einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (jeweils $p < 0,2$). Bei der Studie 89303 zeigt der Interaktionstest keinen Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p > 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche ($p = 0,5615$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche ($p = 0,8475$; *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.6.2 Stratifizierung nach Alter

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Alter dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Alter

auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt.

Tabelle 4-359: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche stratifiziert nach Alter aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate Studienab- brüche n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin						
305	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	175	16 / 9,1	0,670 [0,332;1,355]	p = 0,0439
		Placebo	88	12 / 13,6	p = 0,2652	
	> 50 Jahre	Vortioxetin	104	12 / 11,5	6,000 [0,802;44,899]	
		Placebo	52	1 / 1,9	p = 0,0810	
11492A	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	144	18 / 12,5	0,802 [0,408;1,577]	p = 0,8691
		Placebo	77	12 / 15,6	p = 0,5225	
	> 50 Jahre	Vortioxetin	64	10 / 15,6	0,729 [0,294;1,811]	
		Placebo	28	6 / 21,4	p = 0,4961	
13267A	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	177	35 / 19,8	1,434 [0,784;2,621]	p = 0,5323
		Placebo	87	12 / 13,8	p = 0,2420	
	> 50 Jahre	Vortioxetin	125	25 / 20,0	1,092 [0,597;1,997]	
		Placebo	71	13 / 18,3	p = 0,7743	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamtrate Studienabbrüche stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,6551
Citalopram						
99003	≤ 50 Jahre	Citalopram	108	5 / 4,6	0,409 [0,149;1,121]	p = 0,3885
		Placebo	106	12 / 11,3	p = 0,0822	
	> 50 Jahre	Citalopram	52	3 / 5,8	0,923	

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate Studienab- brüche n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
		Placebo	48	3 / 6,3	[0,196;4,355] p = 0,9195	
89303	≤ 50 Jahre	Citalopram	93	25 / 26,9	0,931 [0,527;1,642]	p = 0,9388
		Placebo	45	13 / 28,9	p = 0,8037	
	> 50 Jahre	Citalopram	41	11 / 26,8	0,894 [0,387;2,069]	
		Placebo	20	6 / 30,0	p = 0,7941	
89306	≤ 50 Jahre	Citalopram	124	31 / 25,0	0,917 [0,557;1,509]	p = 0,4362
		Placebo	66	18 / 27,3	p = 0,7321	
	> 50 Jahre	Citalopram	61	21 / 34,4	1,320 [0,611;2,851]	
		Placebo	23	6 / 26,1	p = 0,4803	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Gesamtrate Studienabbrüche stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,4228
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Gesamtrate Studienabbrüche stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,9085
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen bei 2 der 3 Vortioxetin-Studien (11492A, 13267A) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (jeweils $p > 0,2$). Bei der Studie 305 zeigt der Interaktionstest einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter ($p < 0,05$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche ($p = 0,6551$).

Die Interaktionstests zeigen in den einzelnen Citalopram-Studien (99003, 89303, 89306) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (jeweils $p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche ($p = 0,4228$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche ($p = 0,9085$; *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.6.3 Stratifizierung nach Schweregrad der Erkrankung

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt.

Tabelle 4-360: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate Studienab- brüche n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin						
305	<i>Baseline MADRS- Wert 20-34</i>	Vortioxetin	234	20 / 8,5	1,043 [0,504;2,157]	p = 0,9749
		Placebo	122	10 / 8,2	p = 0,9102	
	<i>Baseline MADRS- Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	45	8 / 17,8	1,067 [0,318;3,574]	p = 0,3063
		Placebo	18	3 / 16,7	p = 0,9167	
11492A	<i>Baseline MADRS- Wert 20-34</i>	Vortioxetin	121	16 / 13,2	0,999 [0,467;2,138]	p = 0,3063
		Placebo	68	9 / 13,2	p = 0,9981	
	<i>Baseline MADRS- Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	87	12 / 13,8	0,567 [0,262;1,230]	p = 0,5992
		Placebo	37	9 / 24,3	p = 0,1508	
13267A	<i>Baseline MADRS- Wert 20-34</i>	Vortioxetin	247	48 / 19,4	1,330 [0,817;2,164]	p = 0,5992
		Placebo	130	19 / 14,6	p = 0,2515	
	<i>Baseline MADRS- Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	55	12 / 21,8	1,018 [0,427;2,425]	p = 0,9675
		Placebo	28	6 / 21,4	p = 0,9675	

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate Studienab- brüche n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamtrate Studienabbrüche stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,2124
Citalopram						
99003	Baseline MADRS- Wert 20-34	Citalopram	138	8 / 5,8	0,615 [0,263;1,438]	p = 0,3656
		Placebo	138	13 / 9,4	p = 0,2621	
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Citalopram	22	0	0,148 [0,008;2,884]	p = 0,2072
		Placebo	16	2 / 12,5	p = 0,2072	
89303	Baseline MADRS- Wert 20-34	Citalopram	81	19 / 23,5	0,990 [0,495;1,981]	p = 0,6807
		Placebo	38	9 / 23,7	p = 0,9782	
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Citalopram	53	17 / 32,1	0,816 [0,446;1,495]	p = 0,5110
		Placebo	28	11 / 39,3	p = 0,5110	
89306	Baseline MADRS- Wert 20-34	Citalopram	124	34 / 27,4	1,005 [0,599;1,688]	p = 0,8131
		Placebo	55	15 / 27,3	p = 0,9383	
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Citalopram	61	18 / 29,5	1,115 [0,564;2,203]	p = 0,7547
		Placebo	34	9 / 26,5	p = 0,7547	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Gesamtrate Studienabbrüche stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,9632
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Gesamtrate Studienabbrüche stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,3757
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den einzelnen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (jeweils $p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche ($p = 0,2124$).

Die Interaktionstests zeigen in den einzelnen Citalopram-Studien (99003, 89303, 89306) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (jeweils $p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3

Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche ($p = 0,9632$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche ($p = 0,3757$; *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.6.4 Stratifizierung nach Regionen bzw. Ländern

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Regionen bzw. Länder dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Regionen bzw. Länder auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt. Da die Citalopram-Studien 89303 und 89306 ausschließlich in Westeuropa durchgeführt wurden, sind für diese Studien keine Interaktionstests verfügbar.

Tabelle 4-361: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Gesamtrate Studienabbrüche n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert	
Vortioxetin							
305	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	102	9 / 8,8	0,520 [0,219;1,231] p = 0,1367	p = 0,2842	
		Placebo	53	9 / 17,0			
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	0				
		Placebo	0				
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	129	7 / 5,4			1,230 [0,328;4,605]
		Placebo	68	3 / 4,4			p = 0,7586
11492A	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	54	8 / 14,8	1,333 [0,384;4,625] p = 0,6503	p = 0,3256	
		Placebo	27	3 / 11,1			
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	71	6 / 8,5			1,479 [0,314;6,956]
		Placebo	35	2 / 5,7			p = 0,6204
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	42	8 / 19,0			0,524 [0,228;1,205]
		Placebo	22	8 / 36,4			p = 0,1283
13267A	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	124	24 / 19,4	2,555 [1,022;6,386] p = 0,0448	p = 0,0819	
		Placebo	66	5 / 7,6			
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	99	20 / 20,2			1,616 [0,694;3,761]
		Placebo	48	6 / 12,5			p = 0,2653
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	72	16 / 22,2			0,759 [0,399;1,444]
		Placebo	41	12 / 29,3			p = 0,4010
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamtrate Studienabbrüche stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,1859	
Citalopram							
99003	<i>Osteuropa</i>	Citalopram	0		0,384	p = 0,5287	
		Placebo	0				
	<i>Skandinavien</i>	Citalopram	51	2 / 3,9			

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate Studienab- brüche n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
	<i>vien</i>	Placebo	49	5 / 10,2	[0,078;1,889] p = 0,2391	
	<i>Westeuropa</i>	Citalopram	102	6 / 5,9	0,706	
		Placebo	96	8 / 8,3	[0,254;1,960] p = 0,5038	
89303	<i>Osteuropa</i>	Citalopram	0			
		Placebo	0			
	<i>Skandina- vien</i>	Citalopram	0			
		Placebo	0			
	<i>Westeuropa</i>	Citalopram	134	36 / 26,9	0,887	
		Placebo	66	20 / 30,3	[0,559;1,405] p = 0,6082	
89306	<i>Osteuropa</i>	Citalopram	0			
		Placebo	0			
	<i>Skandina- vien</i>	Citalopram	0			
		Placebo	0			
	<i>Westeuropa</i>	Citalopram	185	52 / 28,1	1,042	
		Placebo	89	24 / 27,0	[0,690;1,574] p = 0,8437	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Gesamtrate Studienabbrüche stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,2763
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Gesamtrate Studienabbrüche stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,0719
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Der Interaktionstest zeigt in den Studien 305 und 11492A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (p = 0,2842). (jeweils p>0,2), wohingegen der Interaktionstest in der Studie 13267A einen Beleg für eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche zeigt (p = 0,0819).

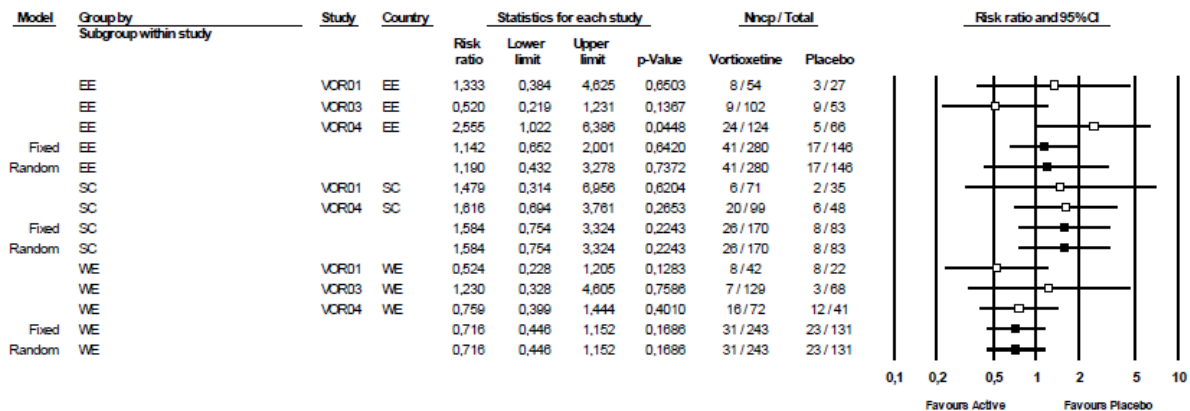


Abbildung 224: Meta-Analyse stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; EE = Osteuropa, SC = Skandinavien, WE = Westeuropa]

Die Gesamtbetrachtung aller 3 Vortioxetin Studien in der Meta-Analyse gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche ($p = 0,1859$). Der Effektschätzer Relatives Risiko zeigt für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche bei homogener Datenlage (Skandinavien: $I^2 = 0,0\%$, $p = 0,9214$; Westeuropa: $I^2 = 0,0\%$, $p = 0,5440$) bzw. bei einem Beleg für eine substantielle Heterogenität der Datenlage (Osteuropa: $I^2 = 67,9\%$, $p = 0,0443$) in allen drei Subgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Osteuropa $p = 0,7372$, Skandinavien $p = 0,2243$, Westeuropa $p = 0,1686$).

Bei der Citalopram-Studie 99003 zeigt der Interaktionstest keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche ($p > 0,2$). Die Gesamtbetrachtung der 3 Citalopram-Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche ($p = 0,2763$).

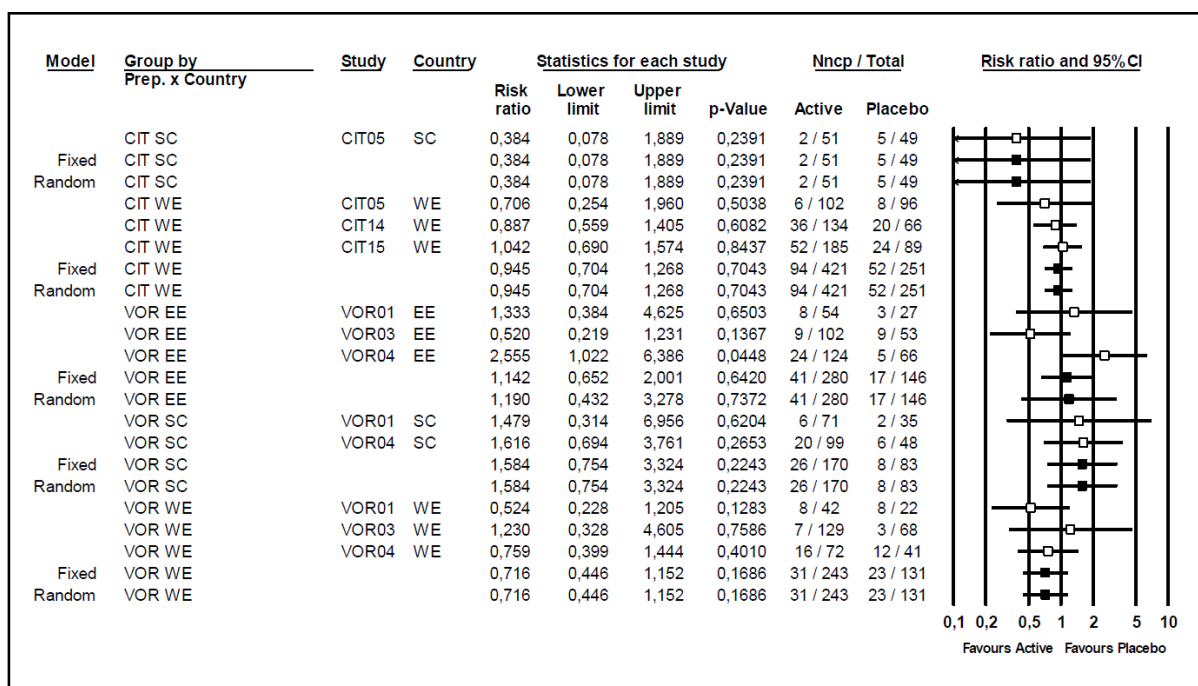


Abbildung 225: Indirekter Vergleich stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten
 [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; EE = Osteuropa, SC = Skandinavien, WE = Westeuropa]

Tabelle 4-362: Ergebnisse des indirekten Vergleichs stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

Fixed effect model (Risk ratio)						
Group	VOR	CIT	Δ	95% CI _{low}	95% CI _{upp}	p-value
Eastern Europe	1.142					
Scandinavia	1.584	0.384	4.121	0.711	23.866	0.1141
Western Europe	0.716	0.945	0.758	0.434	1.326	0.3317
Total	1.057	0.915	1.155	0.749	1.781	0.5138
Interaction SC vs. WE			5.434	0.860	34.321	0.0719

Random effects model (Risk ratio)						
Group	VOR	CIT	Δ	95% CI _{low}	95% CI _{upp}	p-value
Eastern Europe	1.190					
Scandinavia	1.584	0.384	4.121	0.711	23.866	0.1141
Western Europe	0.716	0.945	0.758	0.434	1.326	0.3317
Total	1.007	0.915	1.101	0.664	1.828	0.7088
Interaction SC vs. WE			5.434	0.860	34.321	0.0719

Der indirekte Vergleich von Vortioxetin und Citalopram gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Skandinavien vs Westeuropa – Relatives Risiko [95%-KI]: 5,434 [0,860; 34,321]; $p = 0,0719$; *Random Effect Model*).

Der Effektschätzer Relatives Risiko für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche zeigt in den Vortioxetin-Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo für die Subgruppen Osteuropa ($p = 0,7372$), Skandinavien ($p = 0,2243$) und Westeuropa ($p = 0,1686$). In den Citalopram-Studien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in den Subgruppen Skandinavien ($p = 0,2391$) und Westeuropa ($p = 0,7043$). Die paarweisen Analysen waren jeweils homogen mit Ausnahme der paarweise Analyse für Vortioxetin in der Subgruppe Osteuropa, wo sich ein Beleg für eine substantielle Heterogenität zeigt ($I^2=67,9\%$, $p = 0,0443$).

In der Gesamtbetrachtung des Endpunkts Gesamtrate Studienabbrüche sind Vortioxetin und Citalopram sowohl in den beiden Subgruppen Skandinavien ($p = 0,1141$) und Westeuropa ($p = 0,3317$) als auch in der Gesamtpopulation ($p = 0,7088$) nicht statistisch signifikant unterschiedlich. In der Subgruppe Osteuropa lagen für Citalopram keine Daten vor.

4.3.2.1.3.2.6.5 Stratifizierung nach sonstigen a priori geplanten Parametern

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche keine Auswertungen zu sonstige a priori geplanten Subgruppen dargestellt.

4.3.2.1.3.2.7 Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse

4.3.2.1.3.2.7.1 Stratifizierung nach Geschlecht

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Geschlecht dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Geschlecht auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt.

Tabelle 4-363: Ergebnisse für Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Studienabbruchrate aufgrund UEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin						
305	<i>Männer</i>	Vortioxetin	108	2 / 1,9	1,000 [0,093;10,785]	p = 0,6708
		Placebo	54	1 / 1,9	p=1,0000	
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	171	4 / 2,3	2,012 [0,228;17,724]	
		Placebo	86	1 / 1,2	p = 0,5290	
11492A	<i>Männer</i>	Vortioxetin	72	2 / 2,8	1,000 [0,094;10,664]	p = 0,8262
		Placebo	36	1 / 2,8	p=1,0000	
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	136	8 / 5,9	1,353 [0,371;4,939]	
		Placebo	69	3 / 4,3	p = 0,6473	
13267A	<i>Männer</i>	Vortioxetin	114	7 / 6,1	2,947 [0,373;23,310]	p = 0,7188
		Placebo	48	1 / 2,1	p = 0,3056	
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	188	20 / 10,6	1,950 [0,808;4,709]	
		Placebo	110	6 / 5,5	p = 0,1374	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamtrate Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,8545
Citalopram						
99003	<i>Männer</i>	Citalopram	49	0	0,293 [0,012;7,018]	p = 0,2761
		Placebo	43	1 / 2,3	p = 0,4490	
	<i>Frauen</i>	Citalopram	111	6 / 5,4	2,000 [0,513;7,798]	
		Placebo	111	3 / 2,7	p = 0,3181	
89303	<i>Männer</i>	Citalopram	40	2 / 5,0	1,050 [0,101;10,981]	p = 0,7213
		Placebo	21	1 / 4,8	p = 0,9674	
	<i>Frauen</i>	Citalopram	94	14 / 14,9	1,676 [0,585;4,802]	
		Placebo	45	4 / 8,9	p = 0,3366	
89306	<i>Männer</i>	Citalopram	72	12 / 16,7	2,167 [0,519;9,038]	p = 0,5292
		Placebo	26	2 / 7,7	p = 0,2887	
	<i>Frauen</i>	Citalopram	113	16 / 14,2	1,274	

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Studienab- bruchrate aufgrund UEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
		Placebo	63	7 / 11,1	[0,554;2,931] p = 0,5684	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,9178
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,9436
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben UE: Unerwünschtes Ereignis, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den einzelnen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (jeweils $p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ($p = 0,8545$).

Die Interaktionstests zeigen in den einzelnen Citalopram-Studien 99003, 89303 und 89306 keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (jeweils $p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ($p = 0,9178$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ($p = 0,9436$; *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.7.2 Stratifizierung nach Alter

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Alter dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Alter auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um

eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt.

Tabelle 4-364: Ergebnisse für Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Alter aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Studienabbruchrate aufgrund UEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin						
305	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	175	3 / 1,7	0,754 [0,128;4,432]	p = 0,3784
		Placebo	88	2 / 2,3	p = 0,7550	
	> 50 Jahre	Vortioxetin	104	3 / 2,9	3,533 [0,186;67,153]	
		Placebo	52	0	p = 0,4008	
11492A	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	144	6 / 4,2	1,604 [0,332;7,759]	p = 0,6013
		Placebo	77	2 / 2,6	p = 0,5568	
	> 50 Jahre	Vortioxetin	64	4 / 6,3	0,875 [0,170;4,503]	
		Placebo	28	2 / 7,1	p = 0,8731	
13267A	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	177	12 / 6,8	5,898 [0,779;44,632]	p = 0,2077
		Placebo	87	1 / 1,1	p = 0,0857	
	> 50 Jahre	Vortioxetin	125	15 / 12,0	1,420 [0,577;3,496]	
		Placebo	71	6 / 8,5	p = 0,4455	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Alter (Random Effect Model)						p = 0,7059
Citalopram						
99003	≤ 50 Jahre	Citalopram	108	4 / 3,7	1,309 [0,300;5,707]	p = 0,8089
		Placebo	106	3 / 2,8	p = 0,7204	
	> 50 Jahre	Citalopram	52	2 / 3,8	1,846	

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Studienab- bruchrate aufgrund UEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
		Placebo	48	1 / 2,1	[0,173;19,713] p = 0,6119	
89303	≤ 50 Jahre	Citalopram	93	11 / 11,8	1,331 [0,448;3,948]	p = 0,6128
		Placebo	45	4 / 8,9	p = 0,6067	
	> 50 Jahre	Citalopram	41	5 / 12,2	2,439 [0,305;19,512]	
		Placebo	20	1 / 5,0	p = 0,4007	
89306	≤ 50 Jahre	Citalopram	124	16 / 12,9	1,419 [0,583;3,454]	p = 0,9355
		Placebo	66	6 / 9,1	p = 0,4403	
	> 50 Jahre	Citalopram	61	12 / 19,7	1,508 [0,468;4,863]	
		Placebo	23	3 / 13,0	p = 0,4915	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,6943
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,5878
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben UE: Unerwünschtes Ereignis, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den einzelnen Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (jeweils $p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ($p = 0,7059$).

Die Interaktionstests zeigen in den einzelnen Citalopram-Studien 99003, 89303 und 89306 keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (jeweils $p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ($p = 0,6943$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ($p = 0,5878$; *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.7.3 Stratifizierung nach Schweregrad der Erkrankung

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt.

Tabelle 4-365: Ergebnisse für Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Studienab- bruchrate aufgrund UEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin						
305	<i>Baseline MADRS- Wert 20-34</i>	Vortioxetin	234	4 / 1,7	2,085 [0,236;18,455]	p = 0,5569
		Placebo	122	1 / 0,8	p = 0,5088	
	<i>Baseline MADRS- Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	45	2 / 4,4	0,800 [0,077;8,283]	p = 0,0925
		Placebo	18	1 / 5,6	p = 0,8516	
11492A	<i>Baseline MADRS- Wert 20-34</i>	Vortioxetin	121	7 / 5,8	3,934 [0,494;31,304]	p = 0,0925
		Placebo	68	1 / 1,5	p = 0,1956	
	<i>Baseline MADRS- Wert ≥ 35</i>	Vortioxetin	87	3 / 3,4	0,425 [0,090;2,011]	p = 0,2807
		Placebo	37	3 / 8,1	p = 0,2807	

Studie	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Studienabbruchrate aufgrund UEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
13267A	Baseline MADRS- Wert 20-34	Vortioxetin	247	23 / 9,3	1,729 [0,762;3,922]	p = 0,5173
		Placebo	130	7 / 5,4	p = 0,1899	
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Vortioxetin	55	4 / 7,3	4,661 [0,260;83,621]	p = 0,2961
		Placebo	28	0		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,1849
Citalopram						
99003	Baseline MADRS- Wert 20-34	Citalopram	138	6 / 4,3	2,000 [0,510;7,837]	p = 0,2305
		Placebo	138	3 / 2,2	p = 0,3198	
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Citalopram	22	0	0,246 [0,011;5,684]	p = 0,3817
		Placebo	16	1 / 6,3		
89303	Baseline MADRS- Wert 20-34	Citalopram	81	5 / 6,2	0,782 [0,197;3,103]	p = 0,1961
		Placebo	38	3 / 7,9	p = 0,7265	
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Citalopram	53	11 / 20,8	2,906 [0,692;12,207]	p = 0,1453
		Placebo	28	2 / 7,1		
89306	Baseline MADRS- Wert 20-34	Citalopram	124	20 / 16,1	1,267 [0,569;2,820]	p = 0,5130
		Placebo	55	7 / 12,7	p = 0,5617	
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Citalopram	61	8 / 13,1	2,230 [0,502;9,909]	p = 0,2921
		Placebo	34	2 / 5,9		
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,4205
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,1248
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben UE: Unerwünschtes Ereignis, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den beiden Vortioxetin-Studien 305 und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den

Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (jeweils $p > 0,2$). Die Vortioxetin-Studie 11492A zeigt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ($p < 0,2$).

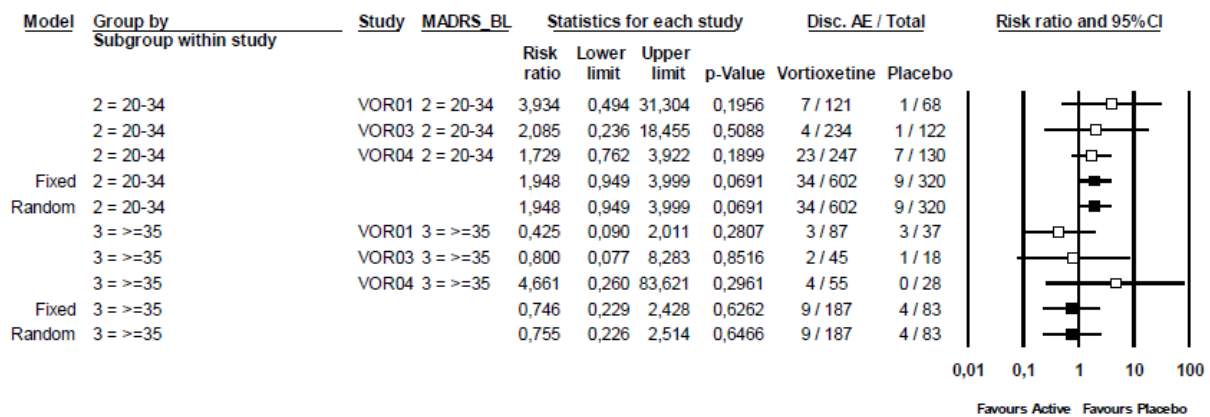


Abbildung 1: Meta-Analyse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Die Gesamtbetrachtung aller 3 Vortioxetin Studien in der Meta-Analyse gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (mittelgradige MDE vs schwere MDE – Relatives Risiko [95%-KI]: 2,582 [0,635; 10,491]; $p = 0,1849$). Der Effektschätzer Relatives Risiko zeigt für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse bei fehlendem Hinweis auf eine Heterogenität der Datenlage (mittelgradige MDE: $I^2=0,0\%$, $p = 0,7687$; schwere MDE: $I^2=2,6\%$, $p = 0,3582$) in beiden Subgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p = 0,0691$ bzw. $p = 0,6466$).

Die Interaktionstests zeigen in den beiden Citalopram-Studien 99003 und 89306 keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (jeweils $p > 0,2$), wohingegen die Citalopram-Studie 89303 einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse gibt ($p < 0,2$). Die Gesamtbetrachtung der 3 Citalopram-Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ($p = 0,4205$).

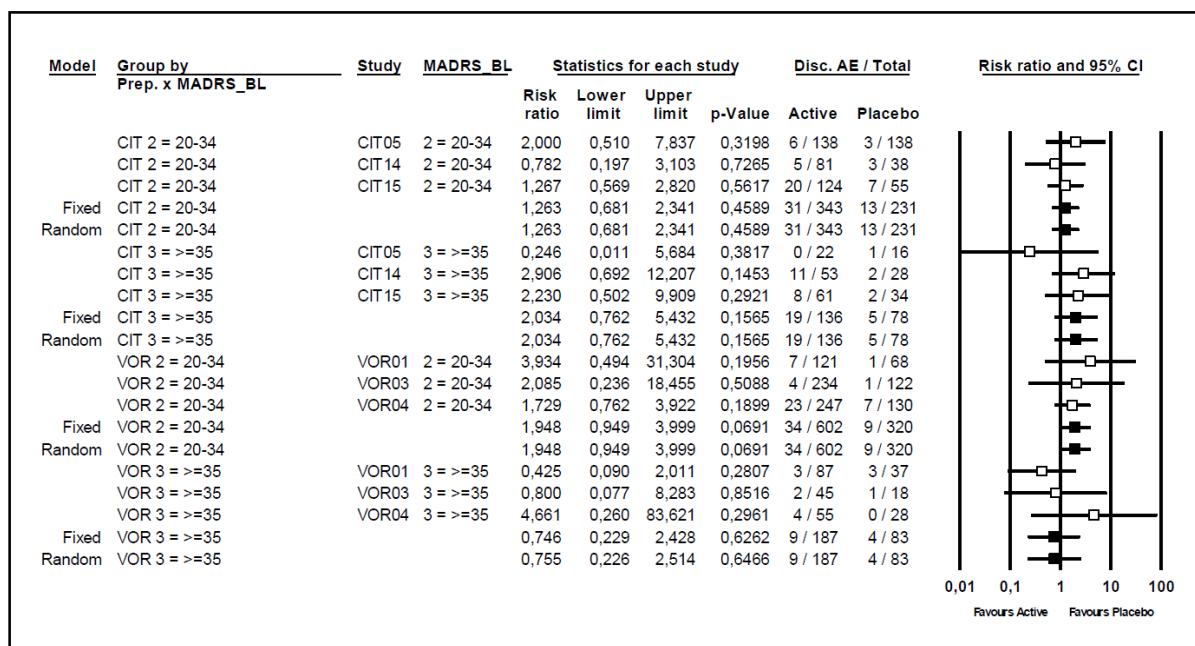


Abbildung 226: Indirekter Vergleich stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; mittelgradige MDE = Baseline MADRS Gesamtwert 20 – 34, schwere MDE = Baseline MADRS Gesamtwert ≥ 35]

Tabelle 4-366: Ergebnisse des indirekten Vergleichs stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

Fixed effect model (Risk ratio)						
Group	VOR	CIT	Δ	95% CI _{low}	95% CI _{upp}	p-value
20 – 34	1.948	1.263	1.543	0.598	3.980	0.3698
≥ 35	0.746	2.034	0.367	0.079	1.703	0.2003
Total	1.689	1.510	1.119	0.503	2.487	0.7831
Interaction			4.209	0.692	25.581	0.1186

Random effects model (Risk ratio)						
Group	VOR	CIT	Δ	95% CI _{low}	95% CI _{upp}	p-value
20 – 34	1.948	1.263	1.543	0.598	3.980	0.3698
≥ 35	0.755	2.034	0.371	0.078	1.754	0.2109
Total	1.689	1.510	1.119	0.503	2.487	0.7831
Interaction			4.159	0.674	25.665	0.1248

Der indirekte Vergleich von Vortioxetin und Citalopram gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt

Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (mittelgradige MDE vs schwere MDE – Relatives Risiko [95%-KI]: 4,159 [0,674; 25,665]; $p = 0,1248$; *Random Effect Model*).

Der Effektschätzer Relatives Risiko für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt in den Vortioxetin-Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo für die Subgruppen mittelgradige MDE ($p = 0,0691$) und schwere MDE ($p = 0,6466$). In den Citalopram-Studien zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in den Subgruppen mittelgradige MDE ($p = 0,4589$) und schwere MDE ($p = 0,1565$). Die paarweisen Analysen waren jeweils homogen.

In der Gesamtbetrachtung des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse sind Vortioxetin und Citalopram sowohl in den beiden Subgruppen mittelgradige MDE ($p = 0,3698$) und schwere MDE ($p = 0,2109$) als auch in der Gesamtpopulation ($p = 0,7831$) nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

4.3.2.1.3.2.7.4 Stratifizierung nach Regionen bzw. Ländern

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Regionen bzw. Länder dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Regionen bzw. Länder auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt. Da die Citalopram-Studien 89303 und 89306 ausschließlich in Westeuropa durchgeführt wurden, sind für diese Studien keine Interaktionstests verfügbar.

Tabelle 4-367: Ergebnisse für Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Studienabbruchrate aufgrund UEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin						
305	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	102	1 / 1,0	0,520 [0,033;8,143]	p = 0,6022
		Placebo	53	1 / 1,9	p = 0,6410	
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	0			
		Placebo	0			
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	129	1 / 0,8	1,592 [0,066;38,569]	
		Placebo	68	0	p = 0,7748	
11492A	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	54	4 / 7,4	4,582 [0,256;82,121]	p = 0,1228
		Placebo	27	0	p = 0,3013	
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	71	3 / 4,2	3,500 [0,186;65,945]	
		Placebo	35	0	p = 0,4030	
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	42	2 / 4,8	0,262 [0,052;1,320]	
		Placebo	22	4 / 18,2	p = 0,1044	
13267A	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	124	12 / 9,7	3,194 [0,737;13,846]	p = 0,8446
		Placebo	66	2 / 3,0	p = 0,1208	
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	99	9 / 9,1	2,182 [0,490;9,709]	
		Placebo	48	2 / 4,2	p = 0,3057	
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	72	6 / 8,3	1,708 [0,361;8,078]	
		Placebo	41	2 / 4,9	p = 0,4993	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (Random Effect Model)						p = 0,3838
Citalopram						
99003	<i>Osteuropa</i>	Citalopram	0			p = 0,2774
		Placebo	0			
	<i>Skandinavien</i>	Citalopram	51	1 / 2,0	0,480	

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Studienab- bruchrate aufgrund UEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
	<i>vien</i>	Placebo	49	2 / 4,1	[0,045;5,130] p = 0,5440	
	<i>Westeuropa</i>	Citalopram	102	5 / 4,9	2,353	
		Placebo	96	2 / 2,1	[0,468;11,842] p = 0,2994	
89303	<i>Osteuropa</i>	Citalopram	0			
		Placebo	0			
	<i>Skandina- vien</i>	Citalopram	0			
		Placebo	0			
<i>Westeuropa</i>	Citalopram	134	16 / 11,9	1,576		
	Placebo	66	5 / 7,6	[0,604;4,116] p = 0,3529		
89306	<i>Osteuropa</i>	Citalopram	0			
		Placebo	0			
	<i>Skandina- vien</i>	Citalopram	0			
		Placebo	0			
<i>Westeuropa</i>	Citalopram	185	28 / 15,1	1,497		
	Placebo	89	9 / 10,1	[0,738;3,036] p = 0,2637		
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,3317
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,1375
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben UE: Unerwünschtes Ereignis, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Der Interaktionstest zeigt in den Studien 305 und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (jeweils $p = 0,6022 < 0,2$), wohingegen der Interaktionstest in der Studie 11492A einen Beleg für eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt ($p = 0,1228$). Die Meta-Analyse Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Metaanalyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder

für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ($p = 0,3838$). Bei der Citalopram-Studie 99003 zeigt der Interaktionstest keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ($p > 0,2$). Die Gesamtbetrachtung der 3 Citalopram-Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ($p = 0,3317$).

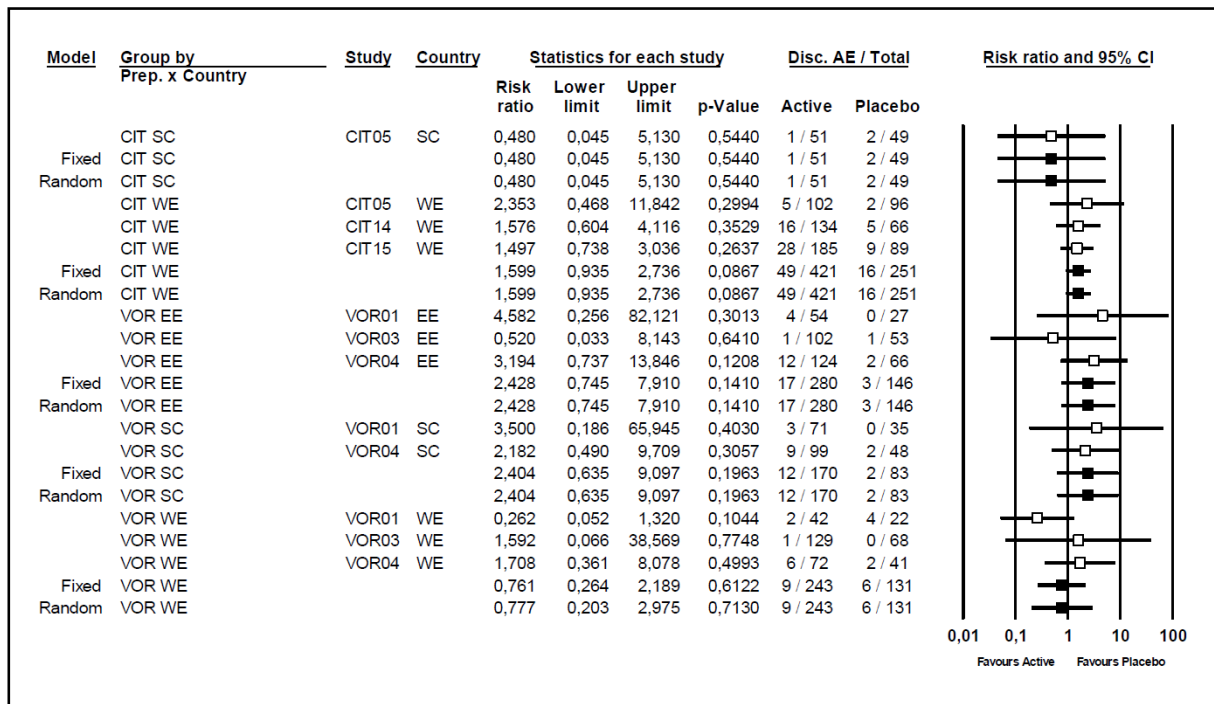


Abbildung 227: Indirekter Vergleich stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; EE = Osteuropa, SC = Skandinavien, WE = Westeuropa]

Tabelle 4-368: Ergebnisse des indirekten Vergleichs stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

Fixed effect model (Risk ratio)						
Group	VOR	CIT	Δ	95% CI _{low}	95% CI _{upp}	p-value
Eastern Europe	2.428					
Scandinavia	2.404	0.480	5.005	0.331	75.709	0.2453
Western Europe	0.761	1.599	0.476	0.145	1.557	0.2195
Total	1.737	1.506	1.154	0.498	2.675	0.7388
Interaction SC vs. WE			10.519	0.543	203.794	0.1197

Random effects model (Risk ratio)						
Group	VOR	CIT	Δ	95% CI _{low}	95% CI _{upp}	p-value
Eastern Europe	2.428					
Scandinavia	2.404	0.480	5.005	0.331	75.709	0.2453
Western Europe	0.777	1.599	0.486	0.115	2.064	0.3281
Total	1.737	1.506	1.154	0.498	2.675	0.7388
Interaction SC vs. WE			10.296	0.474	223.401	0.1375

Der indirekte Vergleich von Vortioxetin und Citalopram gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Skandinavien vs Westeuropa – Relatives Risiko [95%-KI]: 10,296 [0,474; 223,401]; $p = 0,1375$; *Random Effect Model*).

Der Effektschätzer Relatives Risiko für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt in den Vortioxetin-Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo für die Subgruppen Osteuropa ($p = 0,1410$), Skandinavien ($p = 0,1963$) und Westeuropa ($p = 0,7130$). In den Citalopram-Studien zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in den Subgruppen Skandinavien ($p = 0,5440$) und Westeuropa ($p = 0,0867$). Die paarweisen Analysen waren jeweils keinen Hinweis auf eine Heterogenität.

In der Gesamtbetrachtung des Endpunkts Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse sind Vortioxetin und Citalopram sowohl in den beiden Subgruppen Skandinavien ($p = 0,2453$) und Westeuropa ($p = 0,3281$) als auch in der Gesamtpopulation ($p = 0,7388$) nicht statistisch signifikant unterschiedlich. In der Subgruppe Osteuropa lagen für Citalopram keine Daten vor.

4.3.2.1.3.2.7.5 Stratifizierung nach sonstigen a priori geplanten Parametern

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse keine Auswertungen zu sonstige a priori geplanten Subgruppen dargestellt.

4.3.2.1.3.2.8 Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse**4.3.2.1.3.2.8.1 Stratifizierung nach Geschlecht**

Tabelle 4-369: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit Citalopram

Studie	Baseline n	Gesamtrate UE Anzahl Patienten (%)	Relatives Risiko 95 % KI p-Wert	Interaktionstest p-Wert	
99008*					
<i>Männer</i>					
Citalopram 20 - 40 mg (flexible Dosierung)	63	52 (82,5)	na	0,776	
Placebo	53	42 (79,2)			
<i>Frauen</i>					
Citalopram 20 - 40 mg (flexible Dosierung)	60	48 (80,0)	na		
Placebo	74	54 (73,0)			
99007*					
<i>Männer</i>					
Citalopram 40 mg	47	41 (87,2)	na	0,238	
Placebo	50	31 (62,0)			
<i>Frauen</i>					
Citalopram 40 mg	78	67 (85,9)	na		
Placebo	72	55 (76,4)			
Daten basieren auf FAS, LOCF KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten. na = nicht angegeben FAS: <i>Full Analysis Set</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> * a priori geplante Subgruppenanalyse Quelle: Forest 2000, Forest 2001					

In den Citalopram Studien 99008 und 99007 wurde für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Geschlecht durchgeführt. Die Interaktionstests der Studien zeigen keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter bei Beginn der Erkrankung ($p > 0,2$) für diesen Endpunkt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Geschlecht auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt.

Tabelle 4-370: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate UEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin						
305	<i>Männer</i>	Vortioxetin	108	54 / 50,0	1,588 [1,027;2,457]	p = 0,0721
		Placebo	54	17 / 31,5	p = 0,0377	
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	171	83 / 48,5	0,994 [0,762;1,296]	
		Placebo	86	42 / 48,8	p = 0,9638	
11492A	<i>Männer</i>	Vortioxetin	72	47 / 65,3	1,382 [0,941;2,030]	p = 0,2583
		Placebo	36	17 / 47,2	p = 0,0986	
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	136	100 / 73,5	1,079 [0,892;1,306]	
		Placebo	69	47 / 68,1	p = 0,4310	
13267A	<i>Männer</i>	Vortioxetin	114	66 / 57,9	1,463 [0,997;2,145]	p = 0,2767
		Placebo	48	19 / 39,6	p = 0,0517	
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	188	120 / 63,8	1,151 [0,943;1,405]	
		Placebo	110	61 / 55,5	p = 0,1661	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,0243
Citalopram						

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate UEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
99003	Männer	Citalopram	49	31 / 63,3	1,134 [0,806;1,594]	p = 0,7874
		Placebo	43	24 / 55,8	p = 0,4713	
	Frauen	Citalopram	111	73 / 65,8	1,074 [0,879;1,311]	
		Placebo	111	68 / 61,3	p = 0,4863	
89303	Männer	Citalopram	40	31 / 77,5	0,904 [0,710;1,151]	p = 0,5164
		Placebo	21	18 / 85,7	p = 0,4138	
	Frauen	Citalopram	94	77 / 81,9	0,996 [0,844;1,176]	
		Placebo	45	37 / 82,2	p = 0,9647	
89306	Männer	Citalopram	72	60 / 83,3	0,985 [0,811;1,195]	p = 0,5864
		Placebo	26	22 / 84,6	p = 0,8773	
	Frauen	Citalopram	113	91 / 80,5	1,057 [0,896;1,247]	
		Placebo	63	48 / 76,2	p = 0,5108	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,5096
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,0247
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben UE: Unerwünschtes Ereignis, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den beiden Vortioxetin-Studien 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (jeweils $p > 0,2$), wohingegen die Vortioxetin-Studie 305 einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse gibt ($p < 0,2$).

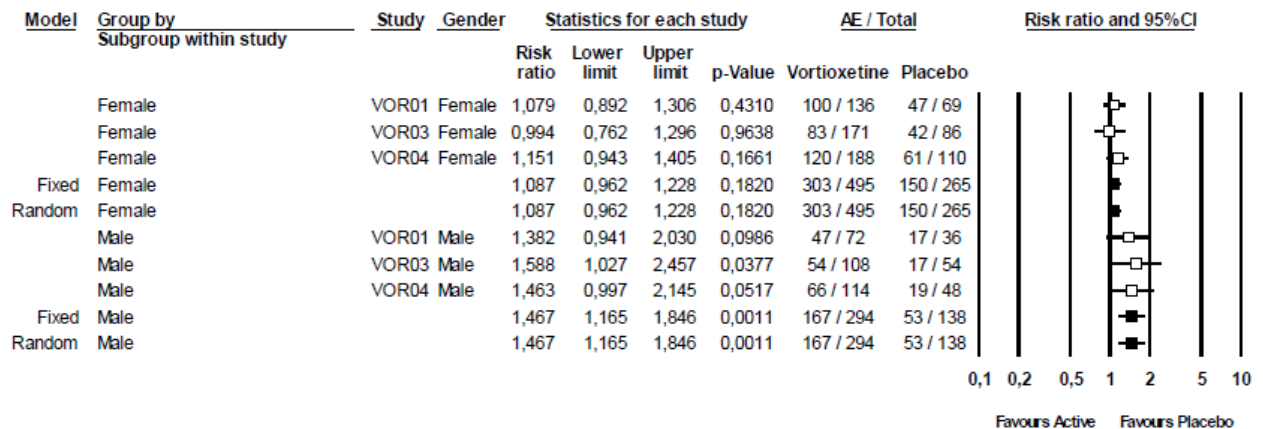


Abbildung 1: Meta-Analyse stratifiziert nach Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; Female = Frauen, Male = Männer]

Die Gesamtbetrachtung aller 3 Vortioxetin Studien in der Meta-Analyse gibt einen Beleg auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Frauen vs Männer – Relatives Risiko [95%-KI]: 0,741 [0,571; 0,962]; $p = 0,0243$). Der Effektschätzer Relatives Risiko zeigt für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse bei homogener Datenlage (Frauen: $I^2 = 0,0\%$, $p = 0,6842$; Männer: $I^2 = 0,0\%$, $p = 0,8961$) in der Subgruppe Frauen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ($p = 0,1820$) und in der Subgruppe Männer eine statistisch signifikante Unterlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo ($p = 0,0011$).

Bei den Citalopram-Studien 99003, 89303 und 89306 zeigt der Interaktionstest keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (jeweils $p > 0,2$). Die Gesamtbetrachtung der 3 Citalopram-Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse ($p = 0,5096$).

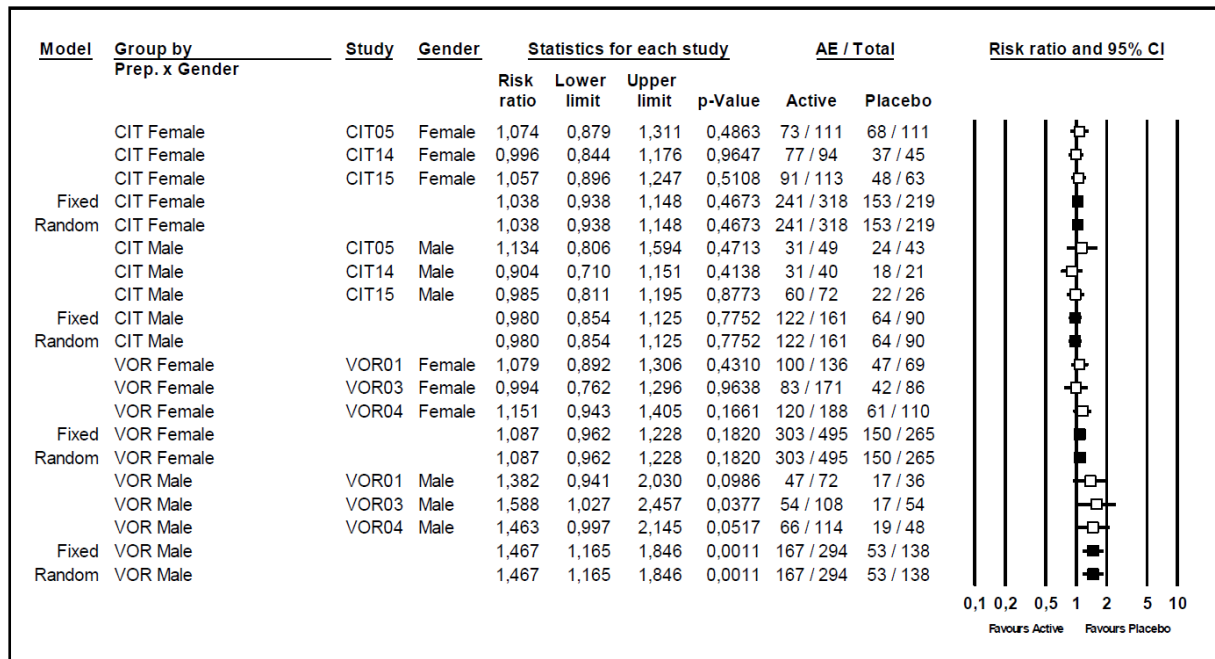


Abbildung 228: Indirekter Vergleich stratifiziert nach Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; Female = Frauen, Male = Männer]

Tabelle 4-371: Ergebnisse des indirekten Vergleichs stratifiziert nach Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

Fixed effect model (Risk ratio)						
Group	VOR	CIT	Δ	95% CI _{low}	95% CI _{upp}	p-value
Females	1.087	1.038	1.047	0.893	1.227	0.5716
Males	1.467	0.980	1.496	1.144	1.957	0.0033
Total	1.182	1.022	1.156	1.008	1.326	0.0379
Interaction			0.700	0.512	0.956	0.0247

Random effects model (Risk ratio)						
Group	VOR	CIT	Δ	95% CI _{low}	95% CI _{upp}	p-value
Females	1.087	1.038	1.047	0.893	1.227	0.5716
Males	1.467	0.980	1.496	1.144	1.957	0.0033
Total	1.182	1.022	1.156	1.008	1.326	0.0379
Interaction			0.700	0.512	0.956	0.0247

Der indirekte Vergleich von Vortioxetin und Citalopram gibt einen Beleg auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Frauen vs Männer – Relatives Risiko [95%-KI]: 0,700 [0,512; 0,956]; p = 0,0247; *Random Effect Model*).

Der Effektschätzer Relatives Risiko für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse zeigt in den Vortioxetin-Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo für die Subgruppe Frauen ($p = 0,1820$), wohingegen die Subgruppe Männer einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo ergibt ($p = 0,0011$). In den Citalopram-Studien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in den Subgruppen Frauen ($p = 0,4673$) und Männer ($p = 0,7752$). Die paarweisen Analysen waren jeweils homogen.

In der Gesamtbetrachtung des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse sind Vortioxetin und Citalopram in der Subgruppe Frauen nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($p = 0,5716$). In der Subgruppe Männer ($p = 0,0033$) und in der Gesamtpopulation ($p = 0,0379$) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram zum Vorteil von Citalopram.

4.3.2.1.3.2.8.2 Stratifizierung nach Alter

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Alter dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Alter auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt.

Tabelle 4-372: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Alter aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate UEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin						
305	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	175	91 / 52,0	1,204 [0,911;1,591]	p = 0,7003
		Placebo	88	38 / 43,2	p = 0,1914	
	> 50 Jahre	Vortioxetin	104	46 / 44,2	1,095 [0,738;1,625]	
		Placebo	52	21 / 40,4	p = 0,6513	
11492A	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	144	104 / 72,2	1,159 [0,948;1,416]	p = 0,9445
		Placebo	77	48 / 62,3	p = 0,1512	
	> 50 Jahre	Vortioxetin	64	43 / 67,2	1,176 [0,817;1,691]	
		Placebo	28	16 / 57,1	p = 0,3827	
13267A	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	177	104 / 58,8	1,162 [0,912;1,479]	p = 0,5541
		Placebo	87	44 / 50,6	p = 0,2238	
	> 50 Jahre	Vortioxetin	125	82 / 65,6	1,294 [0,995;1,682]	
		Placebo	71	36 / 50,7	p = 0,0541	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,7497
Citalopram						
99003	≤ 50 Jahre	Citalopram	108	77 / 71,3	1,219 [0,998;1,489]	p = 0,0575
		Placebo	106	62 / 58,5	p = 0,0525	
	> 50 Jahre	Citalopram	52	27 / 51,9	0,831 [0,591;1,169]	
		Placebo	48	30 / 62,5	p = 0,2869	
89303	≤ 50 Jahre	Citalopram	93	71 / 76,3	0,954 [0,793;1,148]	p = 0,9693
		Placebo	45	36 / 80,0	p = 0,6198	
	> 50 Jahre	Citalopram	41	37 / 90,2	0,950 [0,824;1,095]	
		Placebo	20	19 / 95,0	p = 0,4792	
89306	≤ 50 Jahre	Citalopram	124	102 / 82,3	1,108	p = 0,0610

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate UEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
		Placebo	66	49 / 74,2	[0,940;1,305] p = 0,2203	
	> 50 Jahre	Citalopram	61	49 / 80,3	0,880	
		Placebo	23	21 / 91,3	[0,737;1,050] p = 0,1561	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,0458
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,1495
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben UE: Unerwünschtes Ereignis, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den Vortioxetin-Studien 305, 11492A und 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (jeweils $p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse ($p = 0,7497$).

Bei der Citalopram-Studie 89303 zeigt der Interaktionstest keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse ($p > 0,2$), wohingegen die Interaktionstests in den beiden Citalopram-Studien 99003 (und 89306) einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse geben (jeweils $p < 0,2$).

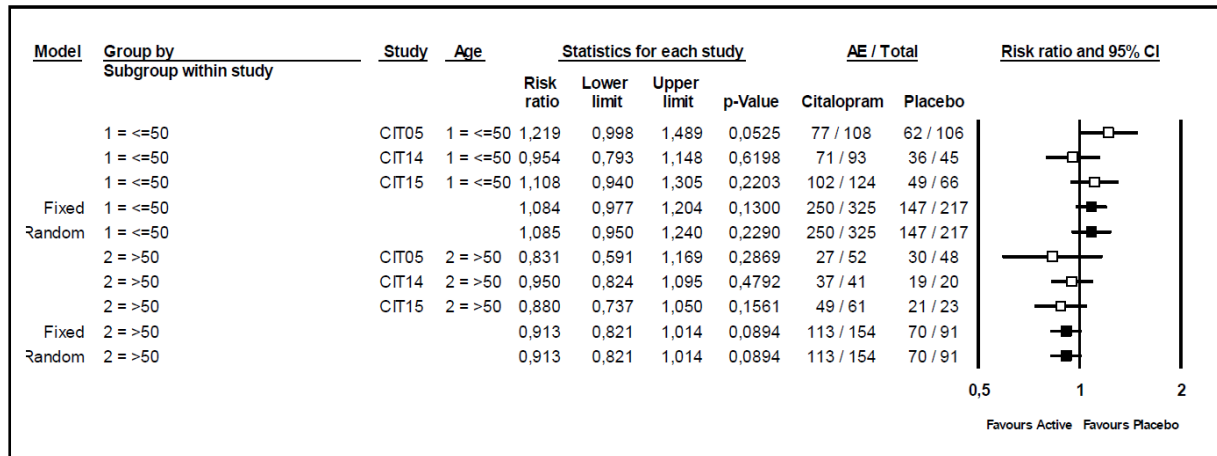


Abbildung 229: Meta-Analyse stratifiziert nach Alter für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

[CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; Alter ≤ 50 Jahre, Alter > 50 Jahre]

Die Gesamtbetrachtung der 3 Citalopram-Studien in der Meta-Analyse gibt einen Beleg auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Alter ≤ 50 Jahre vs Alter > 50 Jahre – Relatives Risiko [95%-KI]: 1,189 [1,003; 1,410]; $p = 0,0458$). Der Effektschätzer Relatives Risiko zeigt für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse bei homogener Datenlage (Alter > 50 Jahre: $I^2=0,0\%$, $p = 0,6836$) bzw. bei fehlendem Hinweis auf Heterogenität der Datenlage (Alter ≤ 50 Jahre: $I^2=37,8\%$, $p = 0,2003$) in beiden Subgruppen Alter ≤ 50 Jahre ($p = 0,2290$) und Alter > 50 Jahre ($p = 0,0894$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo.

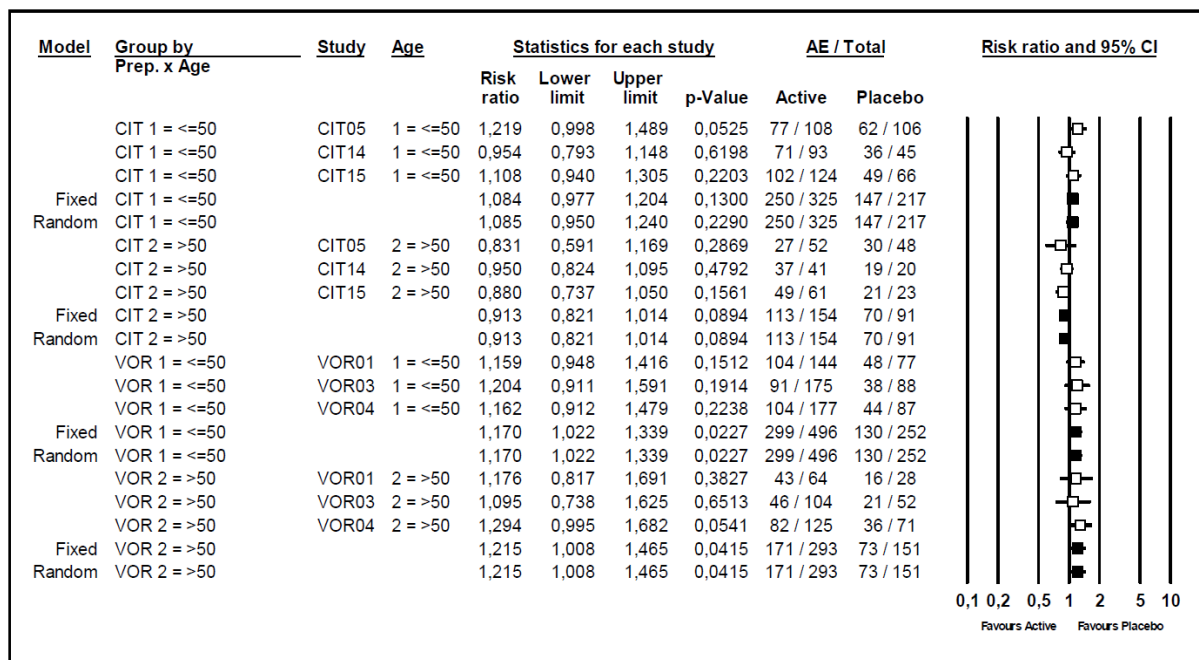


Abbildung 230: Indirekter Vergleich stratifiziert nach Alter für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

[VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A, CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; Alter ≤ 50 Jahre, Alter > 50 Jahre]

Tabelle 4-373: Ergebnisse des indirekten Vergleichs stratifiziert nach Alter für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Vortioxetin versus Citalopram – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten

Fixed effect model (Risk ratio)						
Group	VOR	CIT	Δ	95% CI _{low}	95% CI _{upp}	p-value
≤ 50 years	1.170	1.084	1.079	0.910	1.280	0.3811
> 50 years	1.215	0.913	1.331	1.074	1.650	0.0090
Total	1.182	1.016	1.164	1.015	1.334	0.0293
Interaction			0.811	0.616	1.067	0.1342

Random effects model (Risk ratio)						
Group	VOR	CIT	Δ	95% CI _{low}	95% CI _{upp}	p-value
≤ 50 years	1.170	1.085	1.078	0.892	1.304	0.4371
> 50 years	1.215	0.913	1.331	1.074	1.650	0.0090
Total	1.182	1.016	1.164	1.015	1.334	0.0293
Interaction			0.810	0.608	1.079	0.1495

Der indirekte Vergleich von Vortioxetin und Citalopram gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Alter ≤ 50 Jahre vs Alter > 50 Jahre – Relatives Risiko [95%-KI]: 0,810 [0,608; 1,079]; p = 0,1495; *Random Effect Model*).

Der Effektschätzer Relatives Risiko für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse zeigt in den Vortioxetin-Studien eine statistisch signifikante Unterlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo für beide Subgruppen (Alter \leq 50 Jahre – $p = 0,0227$; Alter $>$ 50 Jahre – $p = 0,0415$). In den Citalopram-Studien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Citalopram und Placebo in den beiden Subgruppen Alter \leq 50 Jahre ($p = 0,2290$) und Alter $>$ 50 Jahre ($p = 0,0894$). Die paarweisen Analysen waren jeweils homogen bzw. zeigten keinen Hinweis auf eine Heterogenität.

In der Gesamtbetrachtung des Endpunkts Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse sind Vortioxetin und Citalopram in der Subgruppe Alter \leq 50 Jahre nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($p = 0,4371$). In der Subgruppe Alter $>$ 50 Jahre ($p = 0,0090$) und in der Gesamtpopulation ($p = 0,0293$) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram zum Vorteil von Citalopram.

4.3.2.1.3.2.8.3 Stratifizierung nach Schweregrad der Erkrankung

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt.

Tabelle 4-374: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Gesamtrate UEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin						
305	Baseline MADRS- Wert 20-34	Vortioxetin	234	108 / 46,2	1,104 [0,859;1,419]	p = 0,3842
		Placebo	122	51 / 41,8	p = 0,4394	
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Vortioxetin	45	29 / 64,4	1,450 [0,828;2,539]	p = 0,1936
		Placebo	18	8 / 44,4	p = 0,1936	
11492A	Baseline MADRS- Wert 20-34	Vortioxetin	121	92 / 76,0	1,175 [0,960;1,438]	p = 0,9813
		Placebo	68	44 / 64,7	p = 0,1176	
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Vortioxetin	87	55 / 63,2	1,170 [0,834;1,639]	p = 0,3632
		Placebo	37	20 / 54,1	p = 0,3632	
13267A	Baseline MADRS- Wert 20-34	Vortioxetin	247	155 / 62,8	1,236 [1,017;1,502]	p = 0,7061
		Placebo	130	66 / 50,8	p = 0,0328	
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Vortioxetin	55	31 / 56,4	1,127 [0,728;1,746]	p = 0,5913
		Placebo	28	14 / 50,0	p = 0,5913	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,8919
Citalopram						
99003	Baseline MADRS- Wert 20-34	Citalopram	138	89 / 64,5	1,099 [0,911;1,325]	p = 0,6723
		Placebo	138	81 / 58,7	p = 0,3232	
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Citalopram	22	15 / 68,2	0,992 [0,641;1,535]	p = 0,9703
		Placebo	16	11 / 68,8	p = 0,9703	
89303	Baseline MADRS- Wert 20-34	Citalopram	81	62 / 76,5	0,938 [0,773;1,138]	p = 0,5757
		Placebo	38	31 / 81,6	p = 0,5182	
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Citalopram	53	46 / 86,8	1,013 [0,842;1,217]	p = 0,8941
		Placebo	28	24 / 85,7	p = 0,8941	
89306	Baseline	Citalopram	124	97 / 78,2	0,956	p = 0,0945

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate UEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
	MADRS- Wert 20-34	Placebo	55	45 / 81,8	[0,818;1,117] p = 0,5712	
	Baseline MADRS- Wert \geq 35	Citalopram	61	54 / 88,5	1,204 [0,965;1,502]	
		Placebo	34	25 / 73,5	p = 0,0998	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,3308
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,6898
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben UE: Unerwünschtes Ereignis, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Die Interaktionstests zeigen in den Vortioxetin-Studien (305, 11492A und 13267A) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (jeweils $p > 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Vortioxetin Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse ($p = 0,8919$).

Bei den Citalopram Studien 99003 und 89303 zeigen die Interaktionstests keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (jeweils $p > 0,2$), wohingegen der Interaktionstest in Studie 89306 einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse gibt ($p < 0,2$). Die Gesamtbetrachtung aller 3 Citalopram Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse ($p = 0,3308$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse ($p = 0,6898$; *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.8.4 Stratifizierung nach Regionen bzw. Ländern

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Regionen bzw. Länder dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Regionen bzw. Länder auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt. Da die Citalopram-Studien 89303 und 89306 ausschließlich in Westeuropa durchgeführt wurden, sind für diese Studien keine Interaktionstests verfügbar.

Tabelle 4-375: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate UEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin						
305	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	102	42 / 41,2	1,212 [0,780;1,885] p = 0,3923	p = 0,6371
		Placebo	53	18 / 34,0		
	<i>Skandina- vien</i>	Vortioxetin	0			
		Placebo	0			
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	129	71 / 55,0	1,069 [0,809;1,413] p = 0,6372	
		Placebo	68	35 / 51,5		
11492A	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	54	26 / 48,1	1,000 [0,619;1,615] p=1,0000	p = 0,6641
		Placebo	27	13 / 48,1		
	<i>Skandina- vien</i>	Vortioxetin	71	60 / 84,5	1,286 [0,992;1,666] p = 0,0572	
		Placebo	35	23 / 65,7		
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	42	30 / 71,4	1,209 [0,813;1,798] p = 0,3490	
		Placebo	22	13 / 59,1		
13267A	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	124	64 / 51,6	1,175 [0,852;1,620] p = 0,3263	p = 0,5768
		Placebo	66	29 / 43,9		

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate UEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
	Skandina- vien	Vortioxetin	99	76 / 76,8	1,365 [1,040;1,791] p = 0,0250	
		Placebo	48	27 / 56,3		
	Westeuropa	Vortioxetin	72	40 / 55,6	1,085 [0,754;1,560] p = 0,6610	
		Placebo	41	21 / 51,2		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,3856
Citalopram						
99003	Osteuropa	Citalopram	0			p = 0,4971
		Placebo	0			
	Skandina- vien	Citalopram	51	40 / 78,4	1,165 [0,914;1,484] p = 0,2178	
		Placebo	49	33 / 67,3		
	Westeuropa	Citalopram	102	57 / 55,9	1,032 [0,802;1,328] p = 0,8085	
		Placebo	96	52 / 54,2		
89303	Osteuropa	Citalopram	0			
		Placebo	0			
	Skandina- vien	Citalopram	0			
		Placebo	0			
	Westeuropa	Citalopram	134	108 / 80,6	0,967 [0,844;1,108] p = 0,6308	
		Placebo	66	55 / 83,3		
89306	Osteuropa	Citalopram	0			
		Placebo	0			
	Skandina- vien	Citalopram	0			
		Placebo	0			
	Westeuropa	Citalopram	185	151 / 81,6	1,038 [0,913;1,180] p = 0,5704	
		Placebo	89	70 / 78,7		
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,2697
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,8554

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate UEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben UE: Unerwünschtes Ereignis, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Der Interaktionstest zeigt in den Studien 305, 11492A, 13267A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (jeweils $p = 0,6371 > 0,2$). Die Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse ($p = 0,3856$). Bei der Citalopram Studie 99003 zeigt der Interaktionstest keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse ($p > 0,2$). Die Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse ($p = 0,2697$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse ($p = 0,8554$; *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.8.5 Stratifizierung nach sonstigen a priori geplanten Parametern

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse keine Auswertungen zu sonstige a priori geplanten Subgruppen dargestellt.

4.3.2.1.3.2.9 Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse

4.3.2.1.3.2.9.1 Stratifizierung nach Geschlecht

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Geschlecht dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Geschlecht auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt. Da in den Vortioxetin-Studien 89303 und 89306 für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse ausschließlich patientenindividuelle Daten für Frauen vorlagen, sind für diese Studien keine Interaktionstests verfügbar.

Tabelle 4-376: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate SUEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin						
305	<i>Männer</i>	Vortioxetin	108	0	0,101 [0,005;2,066]	p = 0,0986
		Placebo	54	2 / 3,7	p = 0,1365	
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	171	3 / 1,8	3,541 [0,185;67,780]	
		Placebo	86	0	p = 0,4012	
11492A	<i>Männer</i>	Vortioxetin	72	0		
		Placebo	36	0		
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	136	1 / 0,7	1,533 [0,063;37,142]	
		Placebo	69	0	p = 0,7928	
13267A	<i>Männer</i>	Vortioxetin	114	0		
		Placebo	48	0		
	<i>Frauen</i>	Vortioxetin	188	1 / 0,5	1,762 [0,072;42,880]	
		Placebo	110	0	p = 0,7280	
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht (Random Effect Model)						p = 0,0862
Citalopram						
99003	<i>Männer</i>	Citalopram	49	0	0,293 [0,012;7,018]	p = 0,3113
		Placebo	43	1 / 2,3	p = 0,4490	
	<i>Frauen</i>	Citalopram	111	1 / 0,9	3,000 [0,124;72,856]	
		Placebo	111	0	p = 0,4997	
89303	<i>Männer</i>	Citalopram	40	1 / 2,5	1,610 [0,068;37,883]	p = 0,9494
		Placebo	21	0	p = 0,7677	
	<i>Frauen</i>	Citalopram	94	6 / 6,4	1,436 [0,302;6,837]	
		Placebo	45	2 / 4,4	p = 0,6493	
89306	<i>Männer</i>	Citalopram	72	1 / 1,4	0,181	p = 0,1519

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base-line n	Gesamtrate SUEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
		Placebo	26	2 / 7,7	[0,017;1,909] p = 0,1548	
	Frauen	Citalopram	113	7 / 6,2	1,301	
		Placebo	63	3 / 4,8	[0,349;4,855] p = 0,6954	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,1508
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,4058
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Der Interaktionstest zeigt in der Vortioxetin Studie 305 einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse ($p < 0,2$). Für die Studien 11492A und 13267A waren keine Interaktionstests möglich, da nur in der Subgruppe Frauen jeweils ein SUE aufgetreten ist.

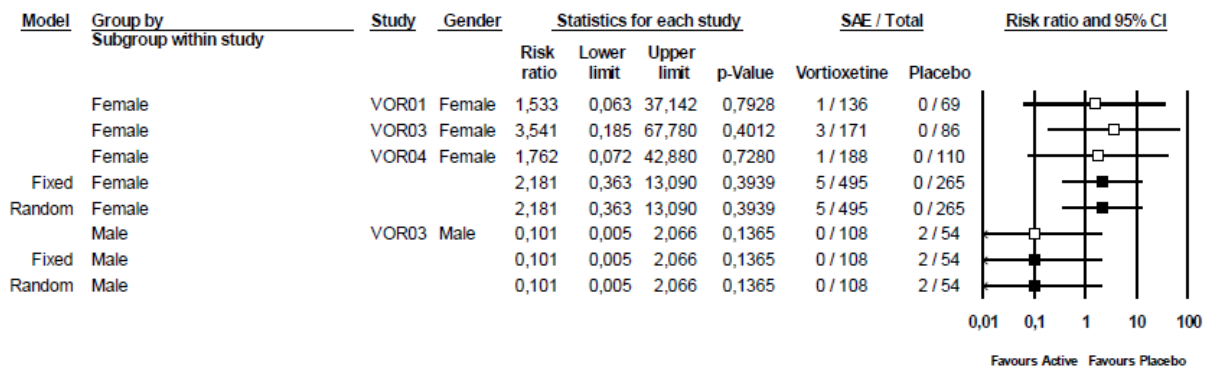


Abbildung 1: Meta-Analyse stratifiziert nach Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Vortioxetin versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten [VOR01 = 11492A, VOR03 = 305, VOR04 = 13267A; Female = Frauen, Male = Männer]

Die Gesamtbetrachtung aller 3 Vortioxetin Studien in der Meta-Analyse gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (Frauen vs Männer – Relatives Risiko [95%-KI]: 21,609 [0,645; 723,434]; $p = 0,0862$). Der Effektschätzer Relatives Risiko zeigt für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse bei homogener Datenlage

(Frauen: $I^2=0,0\%$, $p = 0,9196$; Männer: $I^2=0,0\%$, $p=1,000$) in beiden Subgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Frauen $p = 0,3939$; Männer $p = 0,1365$).

Bei den Citalopram Studien 99003 und 89303 zeigen die Interaktionstests keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (jeweils $p>0,2$), wohingegen der Interaktionstest in Studie 89306 einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse gibt ($p<0,2$).

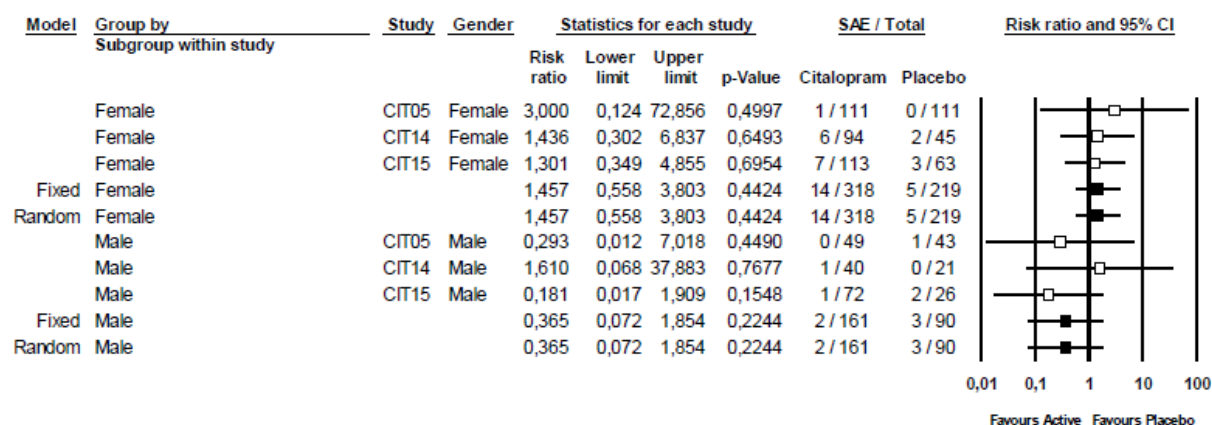


Abbildung 1: Meta-Analyse stratifiziert nach Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko) aus den eingeschlossenen RCT; Citalopram versus Placebo – Zielpopulation; patientenindividuelle Daten [CIT05 = 99003, CIT14 = 89303, CIT15 = 89306; Female = Frauen, Male = Männer]

Die Gesamtbetrachtung aller 3 Citalopram Studien in der Meta-Analyse gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (Frauen vs Männer – Relatives Risiko [95%-KI]: 3,985 [0,604; 26,281]; $p = 0,1508$). Der Effektschätzer Relatives Risiko zeigt für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse bei homogener Datenlage (Frauen: $I^2=0,0\%$, $p = 0,8933$; Männer: $I^2=0,0\%$, $p = 0,5465$) in beiden Subgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (Frauen $p = 0,4424$; Männer $p = 0,2244$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse ($p = 0,4058$; *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.9.2 Stratifizierung nach Alter

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Alter dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmofikator Alter auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt. Da in der Vortioxetin-Studie 11492A ausschließlich patientenindividuelle Daten für die Subgruppe Alter > 50 Jahre, in der Vortioxetin-Studie 13267A ausschließlich patientenindividuelle Daten für die Subgruppe Alter ≤ 50 Jahre, und in der Citalopram-Studie 99003 ausschließlich patientenindividuelle Daten für die Subgruppe Alter ≤ 50 Jahre vorlagen, sind für diese Studien keine Interaktionstests verfügbar.

Tabelle 4-377: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Alter aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base-line n	Gesamtrate SUEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin						
305	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	175	1 / 0,6	1,517 [0,062;36,863]	p = 0,5597
		Placebo	88	0	p = 0,7979	
	> 50 Jahre	Vortioxetin	104	2 / 1,9	0,500 [0,072;3,450]	
		Placebo	52	2 / 3,8	p = 0,4818	
11492A	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	144	0		
		Placebo	77	0		
	> 50 Jahre	Vortioxetin	64	1 / 1,6	1,338 [0,056;31,883]	
		Placebo	28	0	p = 0,8570	
13267A	≤ 50 Jahre	Vortioxetin	177	1 / 0,6	1,483 [0,061;36,038]	
		Placebo	87	0	p = 0,8087	
	> 50 Jahre	Vortioxetin	125	0		
		Placebo	71	0		

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate SUEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,5595
Citalopram						
99003	≤ 50 Jahre	Citalopram	108	1 / 0,9	0,981 [0,062;15,489]	
		Placebo	106	1 / 0,9	p = 0,9894	
	> 50 Jahre	Citalopram	52	0		
		Placebo	48	0		
89303	≤ 50 Jahre	Citalopram	93	3 / 3,2	1,452 [0,155;13,568]	p = 0,8509
		Placebo	45	1 / 2,2	p = 0,7438	
	> 50 Jahre	Citalopram	41	4 / 9,8	1,951 [0,233;16,339]	
		Placebo	20	1 / 5,0	p = 0,5376	
89306	≤ 50 Jahre	Citalopram	124	4 / 3,2	0,710 [0,164;3,077]	p = 0,9567
		Placebo	66	3 / 4,5	p = 0,6468	
	> 50 Jahre	Citalopram	61	4 / 6,6	0,754 [0,148;3,842]	
		Placebo	23	2 / 8,7	p = 0,7341	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,8375
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Alter (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,5453
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Der Interaktionstest zeigt in der Vortioxetin Studie 305 keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse ($p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Vortioxetin Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse ($p = 0,5595$).

Bei den Citalopram Studien 89303 und 89306 zeigen die Interaktionstests keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender

Unerwünschter Ereignisse (jeweils $p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Citalopram Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse ($p = 0,8375$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse ($p = 0,5453$; *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.9.3 Stratifizierung nach Schweregrad der Erkrankung

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Schweregrad der Erkrankung auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt. Da in der Vortioxetin-Studie 11492A ausschließlich patientenindividuelle Daten für die Subgruppe schwere MDE und in der Vortioxetin-Studie 13267A ausschließlich patientenindividuelle Daten für die Subgruppe mittelgradige MDE für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse vorlagen, sind für diese Studien keine Interaktionstests verfügbar.

Tabelle 4-378: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate SUEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
Vortioxetin						
305	Baseline MADRS- Wert 20-34	Vortioxetin	234	1 / 0,4	0,521 [0,033;8,264]	p = 0,8166
		Placebo	122	1 / 0,8	p = 0,6441	
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Vortioxetin	45	2 / 4,4	0,800 [0,077;8,283]	
		Placebo	18	1 / 5,6	p = 0,8516	
11492A	Baseline MADRS- Wert 20-34	Vortioxetin	121	0		
		Placebo	68	0		
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Vortioxetin	87	1 / 1,1	1,295 [0,054;31,087]	
		Placebo	37	0	p = 0,8732	
13267A	Baseline MADRS- Wert 20-34	Vortioxetin	247	1 / 0,4	1,585 [0,065;38,628]	
		Placebo	130	0	p = 0,7775	
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Vortioxetin	55	0		
		Placebo	28	0		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,9326
Citalopram						
99003	Baseline MADRS- Wert 20-34	Citalopram	138	1 / 0,7	3,000 [0,123;73,008]	p = 0,2738
		Placebo	138	0	p = 0,4999	
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Citalopram	22	0	0,246 [0,011;5,684]	
		Placebo	16	1 / 6,3	p = 0,3817	
89303	Baseline MADRS- Wert 20-34	Citalopram	81	2 / 2,5	0,938 [0,088;10,030]	p = 0,5215
		Placebo	38	1 / 2,6	p = 0,9580	
	Baseline MADRS- Wert ≥ 35	Citalopram	53	5 / 9,4	2,642 [0,324;21,520]	
		Placebo	28	1 / 3,6	p = 0,3641	

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate SUEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
89306	Baseline MADRS- Wert 20-34	Citalopram	124	3 / 2,4	0,665 [0,114;3,870] p = 0,6501	p = 0,7692
		Placebo	55	2 / 3,6		
	Baseline MADRS- Wert \geq 35	Citalopram	61	5 / 8,2	0,929 [0,236;3,650] p = 0,9160	
Placebo		34	3 / 8,8			
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,9037
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,9916
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Der Interaktionstest zeigt in der Vortioxetin-Studie 305 keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse ($p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Vortioxetin Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse ($p = 0,9326$).

Bei den Citalopram-Studien 99003, 89303 und 89306 zeigen die Interaktionstests keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (jeweils $p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Citalopram Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse ($p = 0,9037$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse ($p = 0,9916$; *Random Effect Model*).

4.3.2.1.3.2.9.4 Stratifizierung nach Regionen bzw. Ländern

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse keine Subgruppenauswertungen zum Effektmodifikator Regionen bzw. Länder dargestellt.

Aufgrund der substanziellen Heterogenität der Ergebnisse bei der Zusammenfassung aller Vortioxetin-Studien, die vor allem durch regionale Faktoren verursacht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wird die meta-analytische Subgruppenauswertung zum Effektmodifikator Regionen bzw. Länder auf Basis der europäischen Vortioxetin-Studien (305, 11492A, 13267A) durchgeführt. Um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Meta-Analyse und den daran anschließenden indirekten Vergleich zu erreichen, werden für Citalopram ebenfalls die europäischen Studien (99003, 89303, 89306) verwendet.

Für die meta-analytische Subgruppenauswertung werden patientenindividuelle Daten verwendet. Diese Daten werden in der folgenden Tabelle zunächst auf Studienebene dargestellt. Daran anschließend ist der Interaktionsterm der meta-analytischen Zusammenfassung und des indirekten Vergleichs aufgeführt. Da in der Vortioxetin-Studie 11492A ausschließlich patientenindividuelle Daten für Westeuropa und in der Vortioxetin-Studie 13267A ausschließlich patientenindividuelle Daten für Osteuropa für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse vorlagen, sind für diese Studien keine Interaktionstests verfügbar. Da in den Citalopram-Studien 99003, 89303 und 89306 ausschließlich patientenindividuelle Daten für Westeuropa für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse vorlagen, sind für diese Studien ebenfalls keine Interaktionstests verfügbar.

Tabelle 4-379: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern aus RCT für den indirekten Vergleich (FAS, LOCF, ANCOVA) – Auswertung patientenindividueller Daten – Zielpopulation

Studie	Subgruppe	Behandlung	Baseline n	Gesamtrate SUEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Vortioxetin						
305	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	102	1 / 1,0	1,573 [0,065;37,958] p = 0,7804	p = 0,3786
		Placebo	53	0		
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	0			
		Placebo	0			
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	129	1 / 0,8	0,264 [0,024;2,855] p = 0,2726	
		Placebo	68	2 / 2,9		
11492A	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	54	0		
		Placebo	27	0		
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	71	0		
		Placebo	35	0		
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	42	1 / 2,4		1,605 [0,068;37,834] p = 0,7693
		Placebo	22	0		
13267A	<i>Osteuropa</i>	Vortioxetin	124	1 / 0,8	1,608 [0,066;38,932] p = 0,7702	
		Placebo	66	0		
	<i>Skandinavien</i>	Vortioxetin	99	0		
		Placebo	48	0		
	<i>Westeuropa</i>	Vortioxetin	72	0		
		Placebo	41	0		
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Placebo Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 0,4474
Citalopram						
99003	<i>Osteuropa</i>	Citalopram	0			
		Placebo	0			
	<i>Skandinavien</i>	Citalopram	51	0		

Studie	Subgruppe	Behandlung	Base- line n	Gesamtrate SUEs n / %	Verum vs. Placebo Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Interak- tionstest p-Wert
	<i>vien</i>	Placebo	49	0		
	<i>Westeuropa</i>	Citalopram	102	1 / 1,0	0,941	
		Placebo	96	1 / 1,0	[0,060;14,837] p = 0,9656	
89303	<i>Osteuropa</i>	Citalopram	0			
		Placebo	0			
	<i>Skandina- vien</i>	Citalopram	0			
		Placebo	0			
	<i>Westeuropa</i>	Citalopram	134	7 / 5,2	1,724	
		Placebo	66	2 / 3,0	[0,368;8,070] p = 0,4893	
89306	<i>Osteuropa</i>	Citalopram	0			
		Placebo	0			
	<i>Skandina- vien</i>	Citalopram	0			
		Placebo	0			
	<i>Westeuropa</i>	Citalopram	185	8 / 4,3	0,770	
		Placebo	89	5 / 5,6	[0,259;2,286] p = 0,6374	
Interaktionstest gesamt Citalopram vs Placebo Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (<i>Random Effect Model</i>)						p = 1,0000
Interaktionstest gesamt Vortioxetin vs Citalopram Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Regionen bzw. Ländern (Risikodifferenz, <i>Random Effect Model</i>)						p = 0,8141
Patientenindividuelle Daten basierend auf FAS, LOCF, ANCOVA KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten, na = nicht angegeben SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> , LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> Quelle: Schnitker/Schöneberg/Schnitker 2015, Schnitker 2015						

Der Interaktionstest zeigt in der Vortioxetin Studie 305 keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse ($p > 0,2$). Auch die Gesamtbetrachtung aller 3 Vortioxetin Studien in der Meta-Analyse gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse ($p = 0,4474$).

Für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse lagen aus den Citalopram Studien nur Daten für die Subgruppe Westeuropa vor. Der Interaktionstest der Meta-Analyse ergibt daher keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder ($p=1,0000$).

Der Interaktionstest des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (Risikodifferenz $p = 0,8141$; *Random Effect Model*). Da die verwendete Software den Komplettwert Null für die Berechnung des Effektschätzers Relatives Risiko nicht verarbeiten kann, wurde der Interaktionstest in diesem Fall für die Risikodifferenz dargestellt.

4.3.2.1.3.2.9.5 Stratifizierung nach sonstigen a priori geplanten Parametern

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse keine Auswertungen zu sonstige a priori geplanten Subgruppen dargestellt.

4.3.2.1.3.2.10 Einzelne Unerwünschte Ereignisse

In den Quelldaten der 10 relevanten Citalopram-Studien wurden für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse keine Auswertungen zu a priori geplanten Subgruppen dargestellt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-380: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-381: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-382: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, **4.3.2.1** und 4.3.2.1.3.2.1 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, **4.3.2.1** und 4.3.2.1.3.2.1 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-383: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.1.3.2.1 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Direkte Vergleichsstudien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Vortioxetin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Citalopram liegen nicht vor. Um einen adäquaten Vergleich der beiden Therapien durchführen zu können, wurde auf einen indirekten Vergleich mit Placebo als Brückenkompator zurückgegriffen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der indirekten Vergleiche Vortioxetin versus Citalopram in der Zielpopulation, in den Teilpopulationen mittelgradige MDE und schwere MDE sowie in den Subgruppen zusammengefasst.

In die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens wurden 3 Vortioxetin-Studien und 4 Citalopram-Studien eingeschlossen.

14 Vortioxetin-Studien wurden im Rahmen der Informationsbeschaffung identifiziert und gemäß Einschlusskriterien selektiert. Alle 14 Studien sind randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, parallel durchgeführte klinische Studien der Evidenzstufe 1b. Die meta-analytische Auswertung der 14 Studien für den primären Endpunktparameter Veränderung der depressiven Symptomatik zeigte einen Beleg für eine substantielle Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=72,0\%$, $p<0,0001$). Die Heterogenität wurde auf Basis des I^2 -Wertes und des p-Wertes zum Heterogenitätstest geprüft. Da bei bedeutsamer Heterogenität die Ergebnisse gemäß G-BA Methodik nur in besonderen Ausnahmen gepoolt werden (siehe Abschnitt 4.2.5.3), wurden Faktoren untersucht, welche die Heterogenität erklären können. Hierbei zeigte sich, dass sich die substantielle Heterogenität gut durch regionale Faktoren darstellen und erklären lässt. Es wurde eine Aufteilung der Studien in 3 Regionen vorgenommen (Europa - $\geq 80\%$ EU-Patienten, USA - $\geq 80\%$ USA-Patienten, Andere - $\leq 80\%$ EU- oder USA-Patienten). Eine nach Regionen getrennte Berechnung der Ergebnisse

ergab zwei homogene Studienpools für die Regionen Europa (N=3; $I^2=0,0\%$, $p = 0,8824$) und USA (N=5; $I^2=0,0\%$, $p = 0,6635$) und einen heterogenen Studienpool für die Region Andere (N=6; $I^2=68,4\%$, $p = 0,0074$). Eine Ableitung des Nutzen und Zusatznutzen auf Basis von substanziell heterogenen Ergebnissen wird gemäß G-BA Methodik als nicht sinnvoll erachtet. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Nutzen- und Zusatznutzenbewertung dieses Dossiers auf den deutschen Versorgungskontext soll gegeben sein, daher wurde der indirekte Vergleich ausschließlich auf Basis des homogenen Vortioxetin-Studienpools Europa bei mittelgradig bis schwer depressiven Patienten (Zielpopulation) durchgeführt und dargestellt.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Citalopram wurden 10 Studien im Rahmen der Informationsbeschaffung identifiziert und gemäß Einschlusskriterien selektiert. Alle Studien sind randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, parallel durchgeführte klinische Studien der Evidenzstufe 1b. Da die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen bei der Durchführung eines indirekten Vergleichs für die Ergebnissicherheit von großer Bedeutung ist, wurden auch für Citalopram für die Auswertungen im indirekten Vergleich ausschließlich Studien mit vorwiegend europäischen Patienten ($\geq 80\%$; N=4) verwendet. Hierdurch ist eine ausreichende Vergleichbarkeit der Vortioxetin- und Citalopram-Studienpopulationen und auch die Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet.

Die relevanten Studien der Zielpopulation zu Vortioxetin versus Placebo und Citalopram versus Placebo wurden jeweils meta-analytisch zusammengefasst und für die kontinuierlichen Endpunkte Veränderung der depressiven Symptomatik, Veränderung des Allgemeinzustandes und Veränderung der kognitiven Fähigkeiten mittels Hedges' g als standardisiertem Effektmaß dargestellt. Die kategorialen Endpunkte Ansprechrate, Remissionsrate, Gesamtrate Studienabbrüche, Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse und Einzelne Unerwünschte Ereignisse wurden mittels Relativem Risiko als standardisiertem Effektmaß dargestellt. Die jeweiligen Gesamteffektstärken von Vortioxetin und Citalopram wurden dann durch einen adjustierten indirekten Vergleich im *Random Effect Model* miteinander verglichen. Zusätzlich zu der Gesamtauswertung der Zielpopulation im indirekten Vergleich erfolgte auch der adjustierte indirekte Vergleich der Teilpopulationen mit mittelgradiger bzw. schwerer MDE für alle Endpunkte außer dem Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse. Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich wurden zu Effektmodifikatoren Geschlecht (Frauen vs Männer), Alter ($\leq 50/ >50$ Jahre), Schweregrad der Erkrankung (mittelgradig (MADRS 20-34)/schwer (MADRS ≥ 35)) und Regionen bzw. Länder (Westeuropa/Osteuropa/Skandinavien) für alle Endpunkte außer dem Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse durchgeführt.

Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Vortioxetin (Hedges' g [95%-KI]: -0,510 [-0,631; -0,388]; $p < 0,0001$). Auch der Gesamtschätzer der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt

eine statistisch signifikante Überlegenheit für Citalopram (Hedges' g [95%-KI]: -0,197 [-0,322; -0,072]; $p = 0,0020$).

Der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs der Zielpopulationen Vortioxetin versus Citalopram ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Hedges' g [95%-KI]: -0,313 [-0,487; -0,138]; $p = 0,0004$) für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik.

In der Auswertung des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Hedges' g [95%-KI]: -0,319 [-0,538; -0,101]; $p = 0,0041$) für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik. Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs einen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Hedges' g [95%-KI]: -0,440 [-0,964; 0,085]; $p = 0,1006$) für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik.

Die Auswertungen der untersuchten Subgruppen für den indirekten Vergleich Vortioxetin versus Citalopram ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Faktoren Alter, Schweregrad der Erkrankung und Regionen bzw. Ländern für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik. Der Faktor Geschlecht zeigt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik (Frauen vs Männer – Δ Hedges' g [95%-KI]: 0,318 [-0,086; 0,722]; $p = 0,1224$).

Vortioxetin zeigt eine statistisch signifikant stärkere Reduktion der depressiven Symptomatik als Citalopram in der Gesamtauswertung der Zielpopulation. Bei Patienten mit mittelgradiger MDE zeigt Vortioxetin ebenfalls eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung der depressiven Symptomatik als Citalopram und bei Patienten mit schwerer MDE zeigt Vortioxetin einen numerischen Vorteil gegenüber Citalopram (Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik).

Endpunkt Ansprechrate

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Vortioxetin (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,745 [1,461; 2,084]; $p < 0,0001$). Auch der Gesamtschätzer der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,168 [1,032; 1,322]; $p = 0,0137$).

Der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs der Zielpopulationen ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,493 [1,203; 1,854]; $p = 0,0003$) für den Endpunkt Ansprechrate.

In der Auswertung des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,606 [1,164; 2,214]; $p = 0,0039$) für den Endpunkt Ansprechrate. Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs einen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram

(Relatives Risiko [95%-KI]: 1,538 [0,975; 2,426]; $p = 0,0639$) für den Endpunkt Ansprechrate.

Die Auswertungen der untersuchten Subgruppen für den indirekten Vergleich Vortioxetin versus Citalopram ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Faktoren Alter und Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Ansprechrate. Der Faktor Geschlecht zeigt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Ansprechrate (Frauen vs Männer – Relatives Risiko [95%-KI]: 0,647 [0,369; 1,134]; $p = 0,1283$). Ebenso gibt der Faktor Regionen bzw. Länder einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Ansprechrate (Skandinavien vs Westeuropa – Relatives Risiko [95%-KI]: 0,612 [0,336; 1,113]; $p = 0,1078$).

Bei der Behandlung mit Vortioxetin ist der Anteil der Patienten, die ein Ansprechen der depressiven Symptomatik auf die Behandlung aufweisen, statistisch signifikant größer als bei der Behandlung mit Citalopram in der Gesamtauswertung der Zielpopulation. Bei Patienten mit mittelgradiger MDE zeigt Vortioxetin eine statistisch signifikant größere Ansprechrate als Citalopram und bei Patienten mit schwerer MDE zeigt Vortioxetin einen numerischen Vorteil gegenüber Citalopram (Endpunkt Ansprechrate).

Endpunkt Remissionsrate

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Vortioxetin (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,922 [1,539; 2,401]; $p < 0,0001$). Der Gesamtschätzer der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,044 [0,900; 1,211]; $p = 0,5654$).

Der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs der Zielpopulationen ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,840 [1,409; 2,405]; $p < 0,0001$) für den Endpunkt Remissionsrate.

In der Auswertung des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,746 [1,263; 2,413]; $p = 0,0007$) für den Endpunkt Remissionsrate. Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs keinen statistisch signifikanten Unterschied von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,915 [0,703; 5,216]; $p = 0,2038$) für den Endpunkt Remissionsrate.

Die Auswertungen der untersuchten Subgruppen für den indirekten Vergleich Vortioxetin versus Citalopram ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Faktoren Geschlecht und Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Remissionsrate. Der Faktor Alter zeigt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Remissionsrate (Alter ≤ 50 Jahre vs Alter > 50 Jahre – Relatives Risiko [95%-KI]: 1,521 [0,866; 2,672]; $p = 0,1440$). Ebenso gibt der Faktor Regionen bzw. Länder einen Hinweis auf eine

Effektmodifikation für den Endpunkt Remissionsrate (Skandinavien vs Westeuropa – Relatives Risiko [95%-KI]: 0,480 [0,228; 1,009]; $p = 0,0528$).

Bei der Behandlung mit Vortioxetin ist der Anteil der Patienten, die eine Remission der depressiven Symptomatik unter der Behandlung aufweisen, statistisch signifikant größer als bei der Behandlung mit Citalopram in der Gesamtauswertung der Zielpopulation. Bei Patienten mit mittelgradiger MDE zeigt Vortioxetin ebenfalls eine statistisch signifikant größere Remissionsrate als Citalopram. Bei Patienten mit schwerer MDE zeigt Vortioxetin keinen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber Citalopram im Endpunkt Remissionsrate.

Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes

Der Gesamtschätzer Hedges' g der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Vortioxetin (Hedges' g [95%-KI]: -0,495 [-0,616; -0,373]; $p < 0,0001$). Auch der Gesamtschätzer der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Citalopram (Hedges' g [95%-KI]: -0,186 [-0,331; -0,041]; $p = 0,0119$).

Der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs der Zielpopulationen zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Hedges' g [95%-KI]: -0,309 [-0,498; -0,119]; $p = 0,0014$) für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes.

In der Auswertung des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer einen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Hedges' g [95%-KI]: -0,241 [-0,514; 0,032]; $p = 0,0840$) für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes. Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Hedges' g [95%-KI]: 0,101 [-0,601; 0,803]; $p = 0,7785$) für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes.

Die Auswertungen der untersuchten Subgruppen für den indirekten Vergleich Vortioxetin versus Citalopram ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Faktoren Geschlecht, Alter, Schweregrad der Erkrankung und Regionen bzw. Ländern für den Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes.

Vortioxetin zeigt eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung des Allgemeinzustandes als Citalopram in der Gesamtauswertung der Zielpopulation. Bei Patienten mit mittelgradiger MDE zeigt Vortioxetin einen numerischen Vorteil in der Verbesserung des Allgemeinzustandes gegenüber Citalopram und bei Patienten mit schwerer MDE zeigt Vortioxetin keinen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber Citalopram in dem Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes.

Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten

Der Gesamtschätzer Hedges' g der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten ergibt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Vortioxetin (Hedges' g [95%-KI]: -0,340 [-0,466; -0,215]; $p < 0,0001$). Der Gesamtschätzer der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (Hedges' g [95%-KI]: -0,079 [-0,224; 0,065]; $p = 0,2824$) in diesem Endpunkt.

Der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs der Zielpopulationen zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Hedges' g [95%-KI]: -0,261 [-0,452; -0,070]; $p = 0,0075$) für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten.

In der Auswertung des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer einen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Hedges' g [95%-KI]: -0,221 [-0,493; 0,052]; $p = 0,1121$) für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten. Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs ebenfalls einen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram (Hedges' g [95%-KI]: -0,372 [-0,792; 0,048]; $p = 0,0826$) für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten.

Die Auswertungen der untersuchten Subgruppen für den indirekten Vergleich Vortioxetin versus Citalopram ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Faktoren Geschlecht, Alter, Schweregrad der Erkrankung und Regionen bzw. Ländern für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten.

Vortioxetin zeigt eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten als Citalopram in der Gesamtauswertung der Zielpopulation. Sowohl bei Patienten mit mittelgradiger MDE als auch bei Patienten mit schwerer MDE zeigt Vortioxetin einen numerischen Vorteil gegenüber Citalopram in der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten (Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten).

Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,065 [0,793; 1,430]; $p = 0,6755$). Auch der Gesamtschätzer der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (Relatives Risiko [95%-KI]: 0,862 [0,645; 1,151]; $p = 0,3138$).

Der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs der Zielpopulationen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,236 [0,818; 1,869]; $p = 0,3151$) für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche.

In der Auswertung des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin

und Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,293 [0,772; 2,167]; $p = 0,3294$) für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche. Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 0,877 [0,441; 1,742]; $p = 0,7076$) für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche.

Die Auswertungen der untersuchten Subgruppen für den indirekten Vergleich Vortioxetin versus Citalopram ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Faktoren Geschlecht, Alter und Schweregrad der Erkrankung für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche. Der Faktor Regionen bzw. Länder zeigt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtrate Studienabbrüche (Skandinavien vs Westeuropa – Relatives Risiko [95%-KI]: 5,434 [0,860; 34,321]; $p = 0,0719$).

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, die die Studie unabhängig vom Abbruchgrund vorzeitig beendet haben, vergleichbar in der Gesamtauswertung der Zielpopulation. Ebenso ist in den Teilpopulationen sowohl bei der Behandlung von Patienten mit mittelgradiger MDE als auch bei der Behandlung von Patienten mit schwerer MDE die Gesamtrate Studienabbrüche zwischen Vortioxetin und Citalopram vergleichbar.

Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,688 [0,919; 3,102]; $p = 0,0916$). Auch der Gesamtschätzer Relatives Risiko der relevanten Studien des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,337 [0,798; 2,242]; $p = 0,2705$).

Der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs der Zielpopulation zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,263 [0,568; 2,805]; $p = 0,5670$) für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse.

In der Auswertung des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,543 [0,598; 3,980]; $p = 0,3698$) für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse. Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 0,371 [0,078; 1,754]; $p = 0,2109$) für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Die Auswertungen der untersuchten Subgruppen für den indirekten Vergleich Vortioxetin versus Citalopram ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Faktoren Geschlecht und Alter für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter

Ereignisse. Der Faktor Schweregrad der Erkrankung zeigt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (mittelgradige MDE vs schwere MDE – Relatives Risiko [95%-KI]: 4,159 [0,674; 25,665]; $p = 0,1248$). Ebenso gibt der Faktor Regionen bzw. Länder einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Skandinavien vs Westeuropa – Relatives Risiko [95%-KI]: 10,296 [0,474; 223,401]; $p = 0,1375$).

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, die die Studie aufgrund des Auftretens unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet haben, vergleichbar in der Gesamtauswertung der Zielpopulation. Ebenfalls zeigt sich in den Teilpopulationen sowohl bei der Behandlung von Patienten mit mittelgradiger MDE als auch bei der Behandlung von Patienten mit schwerer MDE kein statistisch signifikanter Unterschied in der Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zwischen Vortioxetin und Citalopram.

Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,182 [1,059; 1,319]; $p = 0,0028$). Der Gesamtschätzer der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,032 [0,953; 1,117]; $p = 0,4358$).

Der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs der Zielpopulationen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,145 [1,000; 1,312]; $p = 0,0493$) zum Vorteil von Citalopram für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse.

In der Auswertung des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer ein statistisch signifikant höheren Anteil an Patienten, die das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses berichten, unter Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,192 [1,017; 1,397]; $p = 0,0306$). Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,117 [0,847; 1,472]; $p = 0,4327$) für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse.

Die Auswertungen der untersuchten Subgruppen für den indirekten Vergleich Vortioxetin versus Citalopram ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Faktoren Schweregrad der Erkrankung und Regionen bzw. Länder für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse. Der Faktor Geschlecht zeigt einen Beleg für eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (Frauen vs Männer – Relatives Risiko [95%-KI]: 0,700 [0,512; 0,956]; $p = 0,0247$). Der Faktor Alter gibt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtrate Unerwünschter

Ereignisse (Alter \leq 50 Jahre vs Alter $>$ 50 Jahre – Relatives Risiko [95%-KI]: 0,810 [0,608; 1,079]; $p = 0,1495$).

Bei der Behandlung mit Vortioxetin ist der Anteil der Patienten, bei denen ein unerwünschtes Ereignis auftritt, statistisch signifikant höher als bei der Behandlung mit Citalopram in der Gesamtauswertung der Zielpopulation. Bei der Behandlung der mittelgradigen MDE berichten unter Vortioxetin ebenfalls statistisch signifikant mehr Patienten von dem Auftreten eines unerwünschten Ereignisses als unter Citalopram. Bei der Behandlung von Patienten mit schwerer MDE ist die Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse zwischen Vortioxetin und Citalopram vergleichbar.

Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Vortioxetin gegenüber Placebo zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,113 [0,279; 4,433]; $p = 0,8792$). Auch der Gesamtschätzer der relevanten Studien der Zielpopulation des Vergleiches Citalopram gegenüber Placebo zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Citalopram und Placebo (Relatives Risiko [95%-KI]: 0,924 [0,438; 1,952]; $p = 0,8362$).

Der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs der Zielpopulationen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,204 [0,250; 5,797]; $p = 0,8165$) für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse.

In der Auswertung des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation mittelgradige MDE zeigt der Gesamteffektschätzer keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 0,890 [0,076; 10,380]; $p = 0,9256$) für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse. Für die Teilpopulation schwere MDE zeigt der Gesamteffektschätzer des indirekten Vergleichs ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 0,905 [0,103; 7,922]; $p = 0,9285$) für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse.

Die Auswertungen der untersuchten Subgruppen für den indirekten Vergleich Vortioxetin versus Citalopram ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Faktoren Geschlecht, Alter, Schweregrad der Erkrankung und Regionen bzw. Ländern für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftritt, vergleichbar in der Gesamtauswertung der Zielpopulation. Ebenfalls ist in den Teilpopulationen sowohl bei der Behandlung von Patienten mit mittelgradiger MDE als auch bei der Behandlung von

Patienten mit schwerer MDE die Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse zwischen Vortioxetin und Citalopram vergleichbar.

Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse

Appetit vermindert

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 0,662 [0,014; 31,143]; $p = 0,8338$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Appetit vermindert.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis verminderter Appetit auftritt, vergleichbar.

Abnorme Träume

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 2,917 [0,125; 68,077]; $p = 0,5054$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Abnorme Träume.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Abnorme Träume auftritt, vergleichbar.

Schwindel

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,438 [0,732; 2,822]; $p = 0,2917$; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schwindel.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Schwindel auftritt, vergleichbar.

Übelkeit

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 2,299 [1,405; 3,763]; $p = 0,0009$) zum Vorteil für Citalopram für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Übelkeit.

Unter der Behandlung mit Vortioxetin ist der Anteil der Patienten, die das unerwünschte Ereignis Übelkeit berichteten, statistisch signifikant höher als unter der Behandlung mit Citalopram.

Diarrhö

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 0,676 [0,231; 1,980]; $p = 0,4749$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Diarrhö.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Diarrhö auftritt, vergleichbar.

Obstipation

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 2,454 [0,723; 8,327]; $p = 0,1498$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Obstipation.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Obstipation auftritt, vergleichbar.

Erbrechen

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 2,061 [0,408; 10,407]; $p = 0,3814$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Erbrechen.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Erbrechen auftritt, vergleichbar.

Pruritus generalisiert

Ein indirekter Vergleich für das unerwünschte Ereignis Pruritus generalisiert ist nur für den Gesamteffektschätzer Risikodifferenz möglich, da dieses unerwünschte Ereignis in den relevanten Citalopram-Studien in keinem der Behandlungsarme auftrat und die verwendete Analyse-Software den Komplettwert Null für die Auswertung der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko und Odds Ratio nicht verarbeiten kann.

Der Gesamteffektschätzer Risikodifferenz des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Risikodifferenz [95%-KI]: 0,008 [-0,007; 0,024]; $p = 0,2963$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Pruritus generalisiert.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Pruritus generalisiert auftritt, vergleichbar.

Schläfrigkeit

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 0,459 [0,082; 2,555]; $p = 0,3739$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schläfrigkeit.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Schläfrigkeit auftritt, vergleichbar.

Schlaflosigkeit

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und

Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 0,705 [0,183; 2,725]; $p = 0,6128$; *Random Effect Model*) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Schlaflosigkeit.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Schlaflosigkeit auftritt, vergleichbar.

Kopfschmerzen

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,161 [0,723; 1,864]; $p = 0,5370$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Kopfschmerzen.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Kopfschmerzen auftritt, vergleichbar.

Tremor

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,190 [0,328; 4,311]; $p = 0,7914$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Tremor.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Tremor auftritt, vergleichbar.

Mundtrockenheit

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt bei einem Beleg für substanzielle Heterogenität der Datenlage (Vortioxetin $I^2=0,0\%$, $p = 0,8949$; Citalopram $I^2=77,3\%$, $p = 0,0123$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 0,783 [0,308; 1,990]; $p = 0,6072$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Mundtrockenheit.

Aufgrund des Belegs für eine substanzielle Heterogenität der Ergebnisse wird keine Aussage aus dem Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des Endpunktes Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Mundtrockenheit für die Bewertung des Zusatznutzen abgeleitet.

Vermehrtes Schwitzen

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt bei einem Beleg für eine substanzielle Heterogenität der Datenlage (Vortioxetin $I^2=60,7\%$, $p = 0,0783$; Citalopram $I^2=76,6\%$, $p = 0,0139$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,050 [0,200; 5,517]; $p = 0,9542$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Vermehrtes Schwitzen.

Aufgrund des Belegs für eine substanzielle Heterogenität der Ergebnisse wird keine Aussage aus dem Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des Endpunktes Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Vermehrtes Schwitzen für die Bewertung des Zusatznutzen abgeleitet.

Asthenie

Der Gesamteffektschätzer Relatives Risiko des indirekten Vergleichs Vortioxetin versus Citalopram zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vortioxetin und Citalopram (Relatives Risiko [95%-KI]: 0,781 [0,056; 10,862]; $p = 0,8540$) für den Endpunkt Einzelne Unerwünschte Ereignisse – Asthenie.

Bei der Behandlung mit Vortioxetin und bei der Behandlung mit Citalopram ist der Anteil der Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis Asthenie auftritt, vergleichbar.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien von Vortioxetin gegenüber Citalopram vor. In diesem Fall kann die Bewertung des Zusatznutzens durch einen indirekten Vergleich bewertet werden. Der Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber Citalopram wird anhand eines adjustierten indirekten Vergleiches nach Bucher dargestellt (Bucher et al. 1997). Dabei dient Placebo als einheitlicher gemeinsamer Brückenkomparator. Ein adjustierter indirekter Vergleich stellt eine verlässliche und valide Methode dar. Die Ergebnisse aus indirekten Vergleichen sind in der Regel konsistent mit Ergebnissen aus direkten Vergleichen (Song et al. 2011, Schöttker et al. 2009). Untersuchungen zeigen, dass die Ergebnisse aus indirekten Vergleichen die Effekte aus direkten Vergleichen weder systematisch unter- noch überschätzen (Schöttker et al. 2009). Dennoch weisen Ergebnisse aus direkten Vergleichen häufiger statistisch signifikante Effekte auf als Ergebnisse aus indirekten Vergleichen (Song et al. 2011). Adjustierte indirekte Vergleiche können bei einer homogenen Datenlage die gleiche Ergebnisvalidität aufweisen, wie direkte Vergleichsstudien (Schöttker et al. 2009). Die systematische Zusammenfassung von Studien der Evidenzstufe Ib entspricht der höchsten Evidenzstufe Ia.

Aufgrund bedeutsamer regionaler Heterogenität der Studienergebnisse der Vortioxetin Studien wird der Zusatznutzen anhand des homogenen europäischen Studienpools abgeleitet. Hiermit sind die Homogenität der Studien und die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

In die Zusatznutzenbewertung fließen drei Studien Vortioxetin vs. Placebo und vier Studien Citalopram vs. Placebo ein. Es handelt sich bei allen Studien gemäß Verfahrensordnung des G-BA ausschließlich um randomisierte klinische Studien der Evidenzstufe Ib. Die Studien sind hinsichtlich Fragestellung, Design, erhobener Endpunkte und Studienpopulation vergleichbar (siehe Abschnitt 4.5). Das Verzerrungspotential aller sieben Studien ist sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene niedrig (siehe Anhang 4-F). Die einzige Ausnahme stellt die Studie Gastpar 2006 dar (Citalopram Studie). In dieser Studie wird das Verzerrungspotential für die Endpunkte Gesamtrate Studienabbrüche und Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse als hoch bewertet. Der Zusatznutzen wird anhand folgender Endpunkte bewertet:

- Veränderung der depressiven Symptomatik
- Ansprechrate
- Remissionsrate
- Veränderung der kognitiven Fähigkeiten

- Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
- Einzelne unerwünschte Ereignisse

In den Abschnitten 4.3.1.3 und 4.3.2.1.3 wurden darüber hinaus auch die Ergebnisse zu den Endpunkten Veränderung des Allgemeinzustandes, Gesamtrate Studienabbrüche und Einzelne unerwünschte Ereignisse dargestellt. Bei der Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse dieser Endpunkte aus folgenden Gründen nicht einbezogen: Da die Veränderung des Allgemeinzustandes keine spezifischen Auskünfte über die Verbesserung der Depression im Speziellen gibt, fließen die Ergebnisse hierzu nicht in die Bewertung des Zusatznutzens ein. Hinsichtlich der Studienabbrüche werden die Ergebnisse zu den Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse berücksichtigt. Auf die Einbeziehung der Gesamtrate der Studienabbrüche kann daher verzichtet werden. Das erhöhte Verzerrungspotential der Studie Gastpar 2006 für diesen Endpunkt ist demnach für die Zusatznutzenbewertung irrelevant. Ebenso fließen Ergebnisse zu einzelnen unerwünschten Ereignissen nicht in die Zusatznutzenbewertung ein, da diese bereits in der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse enthalten sind.

Die zur Erhebung der Endpunkte verwendeten depressionsspezifischen Skalen MADRS und HAMD decken in den Einzelitems die Kernsymptome der Depression ab. Im Vergleich mit anderen Skalen zeigt sich eine hohe Korrelation der Ergebnisse, so dass sie als valide Messinstrumente zur Beurteilung der depressiven Symptomatik erachtet werden können (Weyer et al. 2005). Eine relevante Veränderung in diesen Endpunkten ist für den Patienten direkt spürbar. Die untersuchten Endpunkte sind somit als patientenrelevant einzustufen.

Veränderung der depressiven Symptomatik

Die Verminderung der depressiven Symptome gilt als relevantes Behandlungsziel bei der Behandlung von Patienten mit depressiven Störungen (DGPPN 2012). Die Veränderung der depressiven Symptomatik, gemessen anhand einer validierten Depressions-Skala (MADRS und HAMD) gibt Auskunft über die Verbesserung des Gesundheitszustandes und über die Morbidität des Patienten und ist somit als patientenrelevant einzustufen. Die EMA empfiehlt in ihrer Guideline die Differenz validierte Skalenwerte zwischen Studienbeginn und Studienende als relevanten Endpunkt in klinischen Studien zur Indikation der Depression zu erheben (EMA 2013b), was dem Endpunkt „Veränderung der depressiven Symptomatik“ entspricht. Als validierte Skalen empfiehlt die EMA die HAMD und die MADRS. Die Nationale Versorgungsleitlinie zur unipolaren Depression (Klassifikation S3-Leitlinie) weist die MADRS und die HAMD Skala als bewährte Skalen zur Beurteilung der Verbesserung der depressiven Symptomatik aus (DGPPN 2012). Der Endpunkt „Veränderung der depressiven Symptomatik“ wird in diesem Dossier anhand der validierten Skalen MADRS, HAMD₁₇ und HAMD₂₄ dargestellt. Auch in den Nutzenbewertungen A05-20A und A05-20C des IQWiG

findet dieser Endpunkt anhand dieser Skalen Berücksichtigung (IQWiG 2010, IQWiG 2011). Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist für alle relevanten Studien niedrig. Die Aussagekraft der Nachweise für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik wird als hoch bewertet. Ein abgeleiteter Zusatznutzen für diesen Endpunkt gilt als belegt.

Ansprechrate

Die Verminderung der depressiven Symptome gilt als relevantes Behandlungsziel bei der Behandlung von Patienten mit depressiven Störungen (DGPPN 2012). Die Ansprechrate, definiert als eine mindestens 50 %ige Verbesserung auf einer validierten Depressionsskala, gibt Auskunft über die Verbesserung des Gesundheitszustandes und über die Morbidität des Patienten und ist somit als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen. Die EMA empfiehlt in ihrer Guideline die *Response* (Ansprechrate) als relevanten Endpunkt in klinischen Studien zur Indikation der Depression zu erheben (EMA 2013b). Als validierte Skalen empfiehlt die EMA die HAMD und die MADRS. Die Nationale Versorgungsleitlinie zur unipolaren Depression (Klassifikation S3-Leitlinie) weist die MADRS und die HAMD Skala als bewährte Skalen zur Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie aus (DGPPN 2012). Der Endpunkt „Ansprechrate“ wird in diesem Dossier anhand der validierten Skalen MADRS, HAMD₁₇ und HAMD₂₄ dargestellt. Auch in den Nutzenbewertungen A05-20A und A05-20C des IQWiG findet dieser Endpunkt anhand dieser Skalen Berücksichtigung (IQWiG 2010, IQWiG 2011). Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist für alle relevanten Studien niedrig. Die Aussagekraft der Nachweise für den Endpunkt Ansprechrate wird als hoch bewertet. Ein abgeleiteter Zusatznutzen für diesen Endpunkt gilt als belegt.

Remissionsrate

Die Remission gilt als relevantes Behandlungsziel bei der Behandlung von Patienten mit depressiven Störungen (DGPPN 2012). Eine Remission kennzeichnet eine Verkürzung der Krankheitsdauer, gibt Auskunft über die Morbidität des Patienten und ist somit als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen. Die EMA empfiehlt in ihrer Guideline die Remission als relevanten Endpunkt in klinischen Studien zur Indikation der Depression zu erheben (EMA 2013b). Als validierte Skalen empfiehlt die EMA die HAMD und die MADRS. Die Nationale Versorgungsleitlinie zur unipolaren Depression (Klassifikation S3-Leitlinie) weist die MADRS und die HAMD Skala als bewährte Skalen zur Beurteilung der Verbesserung der depressiven Symptomatik aus (DGPPN 2012). Der Endpunkt „Remission“ wird in diesem Dossier anhand der validierten Skalen MADRS, HAMD₁₇ und HAMD₂₄ dargestellt. Auch in den Nutzenbewertungen A05-20A und A05-20C des IQWiG findet dieser Endpunkt anhand dieser Skalen Berücksichtigung (IQWiG 2010, IQWiG 2011). Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist für alle relevanten Studien niedrig. Die Aussagekraft der Nachweise für den Endpunkt Remissionsrate wird als hoch bewertet. Ein abgeleiteter Zusatznutzen für diesen Endpunkt gilt als belegt.

Veränderung kognitiver Fähigkeiten

Die Depression ist eine vielschichtige und komplexe psychiatrische Erkrankung, die aus unterschiedlichen Symptomkomplexen bestehen kann, wobei die verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit als häufiges Symptom der Depression aufgeführt wird (ICD-10, Dilling et al. 2008) und wurde auch in einem Delphi-Panel als patienten-relevante Endpunkte identifiziert (Gründer 2014). Die Verbesserung kognitiver Fähigkeiten gilt als relevantes Behandlungsziel bei der Behandlung von Patienten mit depressiven Störungen (DGPPN 2012, Danner et al. 2011). Die Verbesserung kognitiver Fähigkeiten ist somit als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen. In den Nutzenbewertungen A05-20A und A05-20C des IQWiG findet dieser Endpunkt Berücksichtigung (IQWiG 2010, IQWiG 2011). Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist für alle relevanten Studien niedrig. Die Aussagekraft der Nachweise für den Endpunkt Veränderung kognitiver Fähigkeiten wird als hoch bewertet. Ein abgeleiteter Zusatznutzen für diesen Endpunkt gilt als belegt.

Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse

Die Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit eines Wirkstoffes z.B. anhand der Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse sind obligater Bestandteil bei der Einschätzung der Nutzen-Schaden-Relation eines Arzneimittels. Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse geben Auskunft über die Verringerung von Nebenwirkungen, welche direkten Einfluss auf die Fortsetzung der Therapie haben und sind somit patientenrelevant. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist für sechs von sieben relevanten Studien niedrig. Für eine Studie liegt ein hohes Verzerrungspotential vor. Die Aussagekraft der Nachweise für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse wird aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials für 86% der relevanten Studien als hoch bewertet. Ein abgeleiteter Zusatznutzen für diesen Endpunkt gilt als belegt.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Die Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit eines Wirkstoffes z.B. anhand unerwünschter Ereignisse sind obligater Bestandteil bei der Einschätzung der Nutzen-Schaden-Relation eines Arzneimittels. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse gibt Auskunft über die Verringerung von Nebenwirkungen und ist somit patientenrelevant. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist für alle relevanten Studien niedrig. Die Aussagekraft der Nachweise für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wird als hoch bewertet. Ein abgeleiteter Zusatznutzen für diesen Endpunkt gilt als belegt.

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Die Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit eines Wirkstoffes z.B. anhand schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sind obligater Bestandteil bei der Einschätzung der Nutzen-Schaden-Relation eines Arzneimittels. Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gibt Auskunft über die Verringerung von Nebenwirkungen und ist somit patientenrelevant. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist für alle relevanten Studien niedrig. Die Aussagekraft der Nachweise für den Endpunkt Gesamtrate

schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wird als hoch bewertet. Ein abgeleiteter Zusatznutzen für diesen Endpunkt gilt als belegt.

Insgesamt fließen die Ergebnisse von sieben homogenen Studien der Evidenzstufe Ib in die Zusatznutzenbewertung ein. Die Studien weisen sowohl auf Studienebene, als auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotential auf. Die Studienqualität ist als hoch einzustufen. Die in der Zusatznutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte sind patientenrelevant und wurden mit validen Skalen erhoben. Die Ergebnisse basieren auf einem qualitativ hochwertigen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher der Evidenzstufe Ia. Die Aussagekraft der dargelegten Nachweise ist demnach als hoch einzustufen, die Wahrscheinlichkeit des abgeleiteten Zusatznutzens auf Basis der Nachweise gilt als belegt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Endpunktebene

In der Bewertung des Zusatznutzens werden die in der Tabelle 4-384 dargestellten Endpunkte berücksichtigt. Da die Veränderung des Allgemeinzustandes keine spezifischen Auskünfte über die Verbesserung der Depression im Speziellen gibt, fließen die Ergebnisse hierzu nicht in die Bewertung des Zusatznutzens ein. Hinsichtlich der Studienabbrüche werden die Ergebnisse zu den Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse berücksichtigt. Auf die Einbeziehung der Gesamtrate der Studienabbrüche kann daher verzichtet werden. Ebenso fließen Ergebnisse zu einzelnen unerwünschten Ereignissen nicht in die Zusatznutzenbewertung ein, da diese bereits in der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse enthalten sind.

Der medizinische Zusatznutzen von Vortioxetin wurde sowohl für die Schweregrade mittelgradige MDE und schwere MDE zusammen (Zielpopulation) als auch für beide Schweregrade getrennt dargestellt (Teilpopulationen). Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleiches der relevanten Studien zu den für den Zusatznutzen relevanten Endpunkten sind der Tabelle 4-384 zu entnehmen.

Tabelle 4-384: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Vortioxetin vs. Citalopram sowohl für die Zielpopulation (mittelgradige bis schwere MDE) als auch für die Teilpopulationen (mittelgradige bzw. schwere MDE)

Endpunkt	Schweregrad	Effektschätzer	95%-KI	p-Wert
Veränderung der depressiven Symptomatik	Mittelgradige bis schwere MDE	-0,313 ¹	-0,487; -0,138	0,0004
	Mittelgradige MDE	-0,319 ¹	-0,538; -0,101	0,0041
	Schwere MDE	-0,440 ¹	-0,964; 0,085	0,1006
Ansprechrate	Mittelgradige bis schwere MDE	1,493 ²	1,203; 1,854	0,0003
	Mittelgradige MDE	1,606 ²	1,164; 2,214	0,0039
	Schwere MDE	1,538 ²	0,975; 2,426	0,0639
Remissionsrate	Mittelgradige bis schwere MDE	1,840 ²	1,409; 2,405	<0,0001
	Mittelgradige MDE	1,746 ²	1,263; 2,413	0,0007
	Schwere MDE	1,915 ²	0,703; 5,216	0,2038
Veränderung der kognitiven Fähigkeiten	Mittelgradige bis schwere MDE	-0,261 ¹	-0,452; -0,070	0,0075
	Mittelgradige MDE	-0,221 ¹	-0,493; 0,052	0,1121
	Schwere MDE	-0,372 ¹	-0,792; 0,048	0,0826
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Mittelgradige bis schwere MDE	1,263 ²	0,568; 2,805	0,5670
	Mittelgradige MDE	1,543 ²	0,598; 3,980	0,3698
	Schwere MDE	0,371 ²	0,078; 1,754	0,2109
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Mittelgradige bis schwere MDE	1,145 ²	1,000; 1,312	0,0493
	Mittelgradige MDE	1,192 ²	1,017; 1,397	0,0306
	Schwere MDE	1,117 ²	0,847; 1,472	0,4327
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Mittelgradige bis schwere MDE	1,204 ²	0,250; 5,797	0,8165
	Mittelgradige MDE	0,890 ²	0,076; 10,380	0,9256
	Schwere MDE	0,905 ²	0,103; 7,922	0,9285

Random effect model, LOCF/ANCOVA, ¹Hedges' g, ²Relatives Risiko

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In die Analyse zum Zusatznutzen wurden ausschließlich Studien mit einem Anteil von mindestens 80% europäischen Patienten eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Die in die Studien eingeschlossenen Patienten entsprechen hinsichtlich Geschlechterverteilung (mit einem höheren Anteil von Frauen als Männern) und Ethnie (vorrangig Kaukasier) dem

deutschen Versorgungskontext. Die Diagnosestellung wurde in den Studien nach DSM-III oder DSM-IV vorgenommen. Die Unterschiede zu den in Deutschland üblichen ICD-10 Diagnosekriterien sind vernachlässigbar (siehe Abschnitt 3.2.1). Die Behandlung mit Vortioxetin und Citalopram wurde entsprechend der in Deutschland gültigen Zulassung und Fachinformation vorgenommen. Sowohl das Patientenkollektiv, als auch die Diagnosekriterien und die Anwendung der antidepressiven Behandlung entsprechen dem deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Es fließen die Ergebnisse von sieben homogenen Studien der Evidenzstufe Ib in die Zusatznutzenbewertung ein. Die Studien weisen sowohl auf Studienebene, als auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotential auf. Die in der Zusatznutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte sind patientenrelevant und wurden mit validen Skalen erhoben. Die Ergebnisse basieren auf einem qualitativ hochwertigen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher der Evidenzstufe Ia. Der Zusatznutzen wird demnach an mehreren qualitativ hochwertigen Studien mit einer hohen Evidenzstufe und validen patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet. Die Aussagekraft der dargelegten Nachweise ist demnach als hoch einzustufen, die Wahrscheinlichkeit des abgeleiteten Zusatznutzens auf Basis der Nachweise gilt als belegt (siehe Abschnitt 4.4.1).

Ausmaß des Zusatznutzens

Bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird gemäß G-BA Verfahrensordnung und gemäß des Cochrane Handbuchs (Higgins/Green 2011) vorgegangen. Gemäß der Cochrane Methodik sollte bei der Interpretation von Ergebnissen aus Meta-Analysen nicht nur der p-Wert herangezogen werden, sondern auch der Effektschätzer und das zugehörige Konfidenzintervall betrachtet und bewertet werden. Der Effektschätzer stellt hierbei die beste Schätzung über Größe und Richtung des Effektes dar. Auch bei einem weiten Konfidenzintervall kann genügend Präzision vorliegen, um Aussagen über den (Zusatz)Nutzen einer Intervention Aussagen tätigen zu können.

Veränderung der depressiven Symptomatik

Die Veränderung der depressiven Symptomatik gibt Auskunft über die Verbesserung des Gesundheitszustandes. Die Veränderung der depressiven Symptomatik gemessen anhand der Veränderung des Punktwertes einer depressionsspezifischen Skala (MADRS, HAMD₁₇ oder HAMD₂₄) zwischen Baseline und Studienende war in allen relevanten Studien der primäre Endpunkt. Vortioxetin reduzierte die depressive Symptomatik statistisch signifikant stärker als Citalopram in der Zielpopulation ($p = 0,0004$) und in der Teilpopulation mit mittelgradiger MDE ($p = 0,0041$). Der Effektschätzer für Patienten mit einer schweren MDE erreichte zwar keine statistische Signifikanz ($p = 0,1006$), weist aber einen hohen Wert auf (Hedges' g : $-0,440$). Das 95%-KI liegt zum größten Teil unter 1 $[-0,964; 0,085]$ und ist somit konsistent mit der Annahme einer Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram. Zur

Beurteilung der klinischen Relevanz für den stetigen Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik wurde eine MCID von 2-3 Punkten auf der MADRS berechnet (Groes Larsen 2015). Vortioxetin überschreitet die Schwelle der klinischen Relevanz für die Zielpopulation in diesem Endpunkt deutlich mit einer Differenz zu Citalopram mit -3,423 Punkten auf der MADRS (95%-KI [-5,247; -1,599]). Auch für die Teilpopulation mit einer mittelgradigen MDE (Punkteunterschied von -3,154 auf der MADRS, 95%-KI [-5,396; -0,913]) und die Teilpopulation mit einer schweren MDE werden klinisch relevante Differenzen gemessen (Punkteunterschied von -4,211 auf der MADRS, 95%-KI [-9,987; 1,565]) (Schnitker/Schöneberg/Hille 2015). Bei der Veränderung der depressiven Symptomatik wird die Reduktion der depressiven Symptome gemessen und somit gemäß G-BA Methodik eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dargestellt. Vortioxetin führt durch die statistisch signifikant und klinisch relevant stärkere Verbesserung der depressiven Symptomatik zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung im Vergleich zu Citalopram. Sowohl für die Zielpopulation als auch für die Teilpopulation mit einer mittelgradigen MDE ist das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens für diesen Endpunkt gemäß G-BA Verfahrensordnung als beträchtlich einzustufen. Aufgrund des hohen, jedoch statistisch nicht signifikanten Effektschätzers bei Patienten mit schwerer MDE wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

Ansprechrate

Die Ansprechrate gibt Auskunft über die Verbesserung des Gesundheitszustandes. Die Ansprechrate gehörte in allen relevanten Studien zu den sekundären Zielparametern. Das Ansprechen auf die Therapie war definiert als eine mindestens 50%ige Verbesserung des Punktwertes auf der MADRS bzw. HAMD und beinhaltet bereits eine Relevanzschwelle (IQWiG 2011). Sowohl die Patienten in der Zielpopulation als auch in der Teilpopulation der mittelgradigen MDE sprachen statistisch signifikant häufiger auf eine Behandlung mit Vortioxetin an, als auf eine Behandlung mit Citalopram ($p = 0,003$ bzw. $p = 0,0039$). Die Teilpopulation mit einer schweren MDE zeigte einen deutlichen numerischen Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram in der Ansprechrate ($p = 0,0639$). Unter Vortioxetin war für die Zielpopulation die Chance auf die Therapie anzusprechen 1,5-mal größer als unter Citalopram (Relatives Risiko: 1,493). Für Patienten mit einer mittelgradigen MDE war unter Vortioxetin die Chance 1,6-mal größer und für Patienten mit einer schweren MDE 1,5-mal größer auf die Therapie anzusprechen als unter Citalopram (Relatives Risiko: 1,606 bzw. 1,538). Die Ergebnisse für die Teilpopulation mit einer schweren MDE verfehlten nur knapp die statistische Signifikanz. Die Lage des Konfidenzintervalls zeigt dennoch den starken Trend zur Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram [0,975; 2,426]. Die Ergebnisse sind aufgrund der bereits enthaltenden Relevanzschwelle und bei vorliegender statistischer Signifikanz klinisch relevant. Auch das Ansprechen auf die Therapie stellt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar. Hinsichtlich der Zielpopulation und der Teilpopulation mit einer mittelgradigen MDE sprechen unter Vortioxetin statistisch signifikant und klinisch relevant mehr Patienten auf die Therapie an als unter Citalopram und profitieren somit von einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens für diesen Endpunkt ist für die Zielpopulation und die

Teilpopulation mit einer mittelgradigen MDE gemäß G-BA Verfahrensordnung als beträchtlich einzustufen. Für die Teilpopulation mit einer schweren MDE wird aufgrund des überzeugenden Effektschätzers und der Lage des Konfidenzintervalls in einem Bereich, der überwiegend die Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram anzeigt aber mit fehlender statistischer Signifikanz ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

Remissionsrate

Eine Remission bedeutet das Absenken der depressiven Symptomatik auf ein nicht mehr als depressiv einzustufendes Niveau. Eine Remission kann somit als eine Heilung der gegenwärtigen depressiven Episode angesehen werden. Daher kommt ihr als Endpunkt eine besondere Bedeutung zu. Die Remissionsrate gibt demnach Auskunft über die Verbesserung des Gesundheitszustandes. Auch die Remissionsrate gehörte in allen relevanten Studien zu den sekundären Zielparametern. Als remittiert galten alle Patienten die eine a priori definierte Schwelle auf der MADRS (≤ 10 bzw. ≤ 12) bzw. HAMD₁₇ (≤ 7) unterschritten. Auch dieses Remissions-Kriterium beinhaltet bereits eine Relevanzschwelle (IQWiG 2011). In der Zielpopulation remittierten statistisch signifikant mehr Patienten unter Vortioxetin als unter Citalopram ($p < 0,0001$). Ein ähnlich deutliches Ergebnis zeigte sich in der Teilpopulation mit mittelgradiger MDE ($p = 0,0007$). In der Teilpopulation der schweren MDE zeigte sich ein deutlicher numerischer Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram in der Remissionsrate ($p = 0,2038$). Die Chance in eine Remission zu gelangen war für die Zielpopulation unter Vortioxetin 1,8-mal so hoch, wie unter Citalopram (Relatives Risiko: 1,840). Für die Teilpopulationen mit einer mittelgradigen bzw. schweren MDE war die Chance einer Remission unter Vortioxetin 1,8-mal bzw. 1,9-mal höher im Vergleich zu Citalopram (Relatives Risiko 1,746 bzw. 1,915). Die 95%-KI für die Zielpopulation und für die Teilpopulation mit einer mittelgradigen MDE waren sehr eng und zeigten somit eine hohe Präzision des Effektschätzers. Das 95%-KI für die Teilpopulation mit einer schweren MDE war zwar weiter und somit mit einer größeren Unsicherheit behaftet, dennoch lag der überwiegende Teil des Konfidenzintervalls über der 1 [0,703; 5,216], was die Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram verdeutlicht. Vortioxetin führt sowohl in der Zielpopulation als auch in der Teilpopulation mit einer mittelgradigen MDE zu einer statistisch signifikant und klinisch relevant höheren Remissionsrate als Citalopram. Dies verbessert den Gesundheitszustand der Patienten unter Vortioxetin stärker als unter Citalopram und führt häufiger zu einer Heilung der depressiven Episode als Citalopram. Demnach liegt gemäß G-BA Verfahrensordnung für die Zielpopulation und die Teilpopulation mit einer mittelgradigen MDE für den Endpunkt Remissionsrate ein erheblicher Zusatznutzen vor. Für die Teilpopulation mit einer schweren MDE wird der Zusatznutzen aufgrund der leicht erhöhten Unsicherheit auf einen nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgestuft.

Veränderung der kognitiven Fähigkeiten

Eine MDE ist häufig mit der Beeinträchtigung kognitiver Fähigkeiten wie Konzentrationsstörungen oder Verlangsamung von Denken und Sprache vergesellschaftet. Die Verbesserung kognitiver Fähigkeiten spielt für Ärzte und Patienten eine bedeutende Rolle

in der Behandlung der Depression (DGPPN 2012, Danner et al. 2011, Gründer 2014). Im indirekten Vergleich wurde die Veränderung der kognitiven Fähigkeiten anhand der Einzelitems MADRS 6 und HAMD 8 gemessen. In der Zielpopulation verbesserte Vortioxetin die kognitiven Fähigkeiten statistisch signifikant besser als Citalopram ($p = 0,0075$) mit einem Hedges' g von $-0,261$. In beiden Teilpopulationen verbesserte Vortioxetin die kognitiven Fähigkeiten numerisch stärker als Citalopram mit einem Hedges' g von $-0,221$ bzw. $-0,372$. Die Konfidenzintervalle beider Teilpopulationen liegen weit auf der Seite zum Vorteil von Vortioxetin ($[-0,493; 0,052]$ bzw. $[-0,792; 0,048]$) und unterstreichen die Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram. Vortioxetin verbesserte in der Zielpopulation die kognitiven Fähigkeiten statistisch signifikant besser als Citalopram und führt somit zu einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten. Das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens für diesen Endpunkt in der Zielpopulation ist gemäß G-BA Verfahrensordnung als gering einzustufen. Für die beiden Teilpopulationen wird der Zusatznutzen aufgrund der leicht erhöhten Unsicherheit auf einen nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgestuft.

Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse

Die Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse gibt Auskunft über die Verringerung von Nebenwirkungen. Der indirekte Vergleich zwischen Vortioxetin und Citalopram zeigte sowohl in der Zielpopulation als auch in beiden Teilpopulationen keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Studienabbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse ($p = 0,5670$ bzw. $p = 0,3698$ bzw. $p = 0,2109$). Für den Endpunkt Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse liegt kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Zusatzschaden von Vortioxetin gegenüber Citalopram vor.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse gibt Auskunft über die Verringerung von Nebenwirkungen. Im indirekte Vergleich berichteten in der Zielpopulation und in der Teilpopulation mit einer mittelgradigen MDE statistisch signifikant mehr Patienten über unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Citalopram ($p = 0,0493$ bzw. $p = 0,0306$). Ebenso traten in der Subgruppe der Männer unter Vortioxetin unerwünschte Ereignisse bei statistisch signifikant mehr Patienten auf als unter Citalopram (Interaktionstest Geschlecht $p = 0,0247$). Es handelt sich hierbei um eine nicht relevante Vermeidung von Nebenwirkungen zum Vorteil von Citalopram. In der Teilpopulation mit einer schweren MDE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zu Citalopram ($p = 0,4327$). Für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse liegt kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Zusatzschaden von Vortioxetin gegenüber Citalopram vor.

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gibt Auskunft über die Verringerung von Nebenwirkungen. Der indirekte Vergleich zwischen Vortioxetin und Citalopram zeigte sowohl in der Zielpopulation als auch in beiden Teilpopulationen keinen

statistisch signifikanten Unterschied in den Studienabbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse ($p = 0,8165$ bzw. $p = 0,9256$ bzw. $p = 0,9285$). Für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse liegt kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Zusatzschaden von Vortioxetin gegenüber Citalopram vor. **Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber Citalopram in der Zielpopulation (mittelgradige bis schwere MDE)**

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin gegenüber Citalopram für die Zielpopulation (mittelgradige bis schwere MDE) wird in Tabelle 4-385 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 4-385: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin vs. Citalopram auf Endpunktebene für die Zielpopulation (Patienten mit mittelgradiger bis schwerer MDE)

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung der depressiven Symptomatik	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Ansprechrate	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Remissionsrate	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Veränderung der kognitiven Fähigkeiten	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtschau	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

Insgesamt wurde für Vortioxetin für die Zielpopulation in den patientenrelevanten Endpunkten zur Verbesserung des Gesundheitszustandes Veränderung der depressiven Symptomatik und Ansprechrate ein beträchtlicher Zusatznutzen belegt. Für den Endpunkt Remissionsrate wurde ein erheblicher Zusatznutzen belegt. Für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wurde ein geringer Zusatznutzen belegt. Für die Endpunkte zur Verringerung von Nebenwirkungen Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse,

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurde ein Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt.

In der Gesamtschau aller Endpunkte zeigt Vortioxetin einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Citalopram bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren MDE.

Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber Citalopram in der Teilpopulation mit mittelgradiger MDE

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin gegenüber Citalopram für die Teilpopulation (mittelgradige MDE) wird in Tabelle 4-386 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 4-386: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin vs. Citalopram auf Endpunktebene für die Teilpopulation mit einer mittelgradigen MDE

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung der depressiven Symptomatik	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Ansprechrate	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Remissionsrate	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Veränderung der kognitiven Fähigkeiten	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtschau	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

Insgesamt wurde für Vortioxetin für die Teilpopulation mit einer mittelgradigen MDE in den patientenrelevanten Endpunkten zur Verbesserung des Gesundheitszustandes Veränderung der depressiven Symptomatik und Ansprechrate ein beträchtlicher Zusatznutzen belegt. Für den Endpunkt Remissionsrate wurde ein erheblicher Zusatznutzen belegt. Für den Endpunkt

Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wurde ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen belegt. Für die Endpunkte zur Verringerung von Nebenwirkungen Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurde ein Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt.

In der Gesamtschau aller Endpunkte zeigt Vortioxetin einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Citalopram bei Patienten mit einer mittelgradigen MDE.

Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber Citalopram in der Teilpopulation mit schwerer MDE

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin gegenüber Citalopram für die Teilpopulation (schwere MDE) wird in Tabelle 4-387 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 4-387: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin vs. Citalopram auf Endpunktebene für die Teilpopulation mit einer schweren MDE

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung der depressiven Symptomatik	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Ansprechrate	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Remissionsrate	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Veränderung der kognitiven Fähigkeiten	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtschau	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Insgesamt wurde für Vortioxetin für die Teilpopulation mit einer schweren MDE in den patientenrelevanten Endpunkten zur Verbesserung des Gesundheitszustandes Veränderung der depressiven Symptomatik, Ansprechraten und Remissionsraten ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen belegt. Auch für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten wurde ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen belegt. Für die Endpunkte zur Verringerung von Nebenwirkungen Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurde ein Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt.

In der Gesamtschau aller Endpunkte zeigt Vortioxetin einen Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Citalopram bei Patienten mit einer schweren MDE.

Gesamtschau des Zusatznutzens von Vortioxetin gegenüber Citalopram in der Behandlung der MDE

Tabelle 4-388: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin in der Behandlung der MDE in der Gesamtschau

Population	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zielpopulation (mittelgradige bis schwere MDE)	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Teilpopulation (mittelgradige MDE)	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Teilpopulation (schwere MDE)	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Gesamtschau	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

In der Gesamtschau zeigt Vortioxetin einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Citalopram in der Behandlung der MDE.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-389: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Zielpopulation (Patienten mit mittelgradiger bis schwerer MDE)	Beträchtlicher Zusatznutzen
Teilpopulation mit einer mittelgradigen MDE	Beträchtlicher Zusatznutzen
Teilpopulation mit einer schweren MDE	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (Vortioxetin) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Citalopram) vorliegen, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher mit Placebo als Brückenkompator durchgeführt (Bucher et al. 1997).

Der adjustierte indirekte Vergleich erfüllt den momentanen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis hinsichtlich der methodischen Anforderungen an einen indirekten Vergleich. Die Ergebnisse der Analysen sind daher aussagekräftig.

Die identifizierten Studien eignen sich aus folgenden Gründen für einen indirekten Vergleich:

Fragestellung

Alle relevanten Studien untersuchten die antidepressive Wirksamkeit von Vortioxetin bzw. Citalopram und betrachten zusätzlich auch die mit dem Wirkstoff verbundenen Sicherheit und Verträglichkeit.

Studiendesign

Alle Studien wurden randomisiert, kontrolliert, placebo-kontrolliert, doppelblind und parallel durchgeführt. Die doppelblinde Behandlungsphase dauerte 6 - 8 Wochen. Alle Studien untersuchten als aktive Substanz Vortioxetin bzw. Citalopram. Es wurden nur die in Deutschland zugelassenen Dosierungen berücksichtigt. In diesem Dossier werden nur die in Deutschland zugelassenen Dosierungen berücksichtigt (Vortioxetin: 5 mg/Tag, 10 mg/Tag, 15 mg/Tag und 20 mg/Tag und Citalopram: 10 mg/Tag, 20 mg/Tag, 40 mg/Tag).

Studienpopulation

Die Patientenpopulation bestand aus europäischen ($\geq 80\%$) erwachsenen Patienten mit einer Major Depression (MDD) im Alter 18 bis 75 Jahre. Der Frauenanteil war in der Mehrzahl der Studien höher als der Männeranteil (53-75% Frauen). Es wurden Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren MDE berücksichtigt. Die Studien schlossen überwiegend kaukasische bzw. weiße Patienten ein (71-100%).

Patientenrelevante Endpunkte

In allen Studien wurde die Wirksamkeit anhand der depressionsspezifischen Skalen MADRS und HAMD untersucht. Ebenso lagen vergleichbare Endpunkte zur Beurteilung der Verträglichkeit vor. Für den indirekten Vergleich wurden ausreichend vergleichbare Operationalisierungen der patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt.

Die relevanten Studien sind bezüglich Fragestellung, Studiendesign, Indikation, Studienpopulation, Anwendung der Interventionen und patientenrelevanter Endpunkten ausreichend vergleichbar und können für einen indirekten Vergleich herangezogen werden. Aussagen zum Zusatznutzen für Vortioxetin gegenüber Citalopram können anhand der Ergebnisse valide hergeleitet werden.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Entfällt

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Entfällt

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Entfällt

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Quellen
Vortioxetin	
303	CSR: A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 versus placebo in acute treatment of adults with major depressive disorder. Takeda 12-Nov-2009 (Takeda 2009)
304	CSR: A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, active-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of 2 doses of Lu AA21004 in acute treatment of adults with major depressive disorder. Takeda 27-Aug-2010 (Takeda 2010a)
305	CSR: A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of 3 doses of Lu AA21004 in acute treatment of adults with major depressive disorder. Takeda 14-Jun-2010 (Takeda 2010b)
315	CSR: A phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of 2 doses (15 and 20 mg) of Lu AA21004 in acute treatment of adults with major depressive disorder. Takeda 01-Aug-2012 (Takeda 2012a)
316	CSR: A phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of 2 doses (10 and 20 mg) of Lu AA21004 in acute treatment of adults with major depressive disorder. Takeda 27-Jun-2012 (Takeda 2012b)
317	CSR: A phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of 2 doses (10 and 15 mg) of Lu AA21004 in acute treatment of adults with major depressive disorder. Takeda 30-Aug-2012 (Takeda 2012c)
202	CSR: A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, active-referenced, flexible-dose study on the efficacy of Lu AA21004 on cognitive dysfunction in adult subjects with major depressive disorder (MDD). Takeda 24-Jul-2014 (Takeda 2014a)

CCT-002	CSR: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to assess the efficacy and safety of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. Takeda 11-Apr-2013 (Takeda 2013)
CCT-003	CSR: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase III study to assess the efficacy and safety of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. Takeda 14-Mar-2014 (Takeda 2014b)
11492A	CSR: Double-blind, randomized, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of two fixed dosages of a novel antidepressive compound to that of placebo in patients with major depressive disorder. H. Lundbeck A/S 07-Oct-2008 (Lundbeck 2008)
11984A	CSR: A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study evaluating the efficacy and safety of three dosages of Lu AA21004, in acute treatment of major depressive disorder. H. Lundbeck A/S 21-May-2010 (Lundbeck 2010)
12541A	CSR: Randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder in elderly patients. H. Lundbeck A/S 31-Jan-2011 (Lundbeck 2011)
13267A	CSR: A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study evaluating the efficacy and safety of Lu AA21004 (15 and 20 mg/day) in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. H. Lundbeck A/S 21-Jun-2012 (Lundbeck 2012)
14122A	CSR: Randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, fixed dose study on the efficacy of Lu AA21004 on cognitive dysfunction in adult patients with major depressive disorder (MDD). H. Lundbeck A/S 21-Aug-2013 (Lundbeck 2013)
Citalopram	
99003	CSR: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of flexible dosages of Lu 26-054 and citalopram in outpatients with major depressive disorder. H. Lundbeck A/S 17-Jan-2001 (Lundbeck 2001)
97205	Synopsis of study report: A randomized double-blind, placebo-controlled trial of Citalopram in depressed patients at least 75 years of age. Forest

	<p>Laboratories, Inc. 2005 (Forest 2005)</p> <p>Roose, S.P./Sackeim, H.A./Krishnan, K.R./Pollock, B.G./Alexopoulos, G./Lavretsky, H./Katz, I.R./Hakkarainen, H./Old-Old Depression Study Group (2004): Antidepressant pharmacotherapy in the treatment of depression in the very old: a randomized, placebo-controlled trial. In: American journal of psychiatry, 161. Jg., H. 11, S. 2050-2059.</p>
91206	<p>CSR: A double-blind, fixed-dose multicenter study of citalopram versus placebo in outpatients with moderate to severe depression. H. Lundbeck A/S 24-Mar-1994 (Lundbeck 1994)</p>
89303	<p>Joint medical/statistical report on A placebo-controlled study of citalopram of moderate to severe depression. H. Lundbeck A/S 23-Jul-1993 (Lundbeck 1993a)</p>
89306	<p>Joint medical/statistical report on citalopram and moderate to severe depression: a placebo-controlled double-blind study. H. Lundbeck A/S 14-Jul-1993 (Lundbeck 1993b)</p>
99007	<p>CSR: Fixed dose comparison of the safety and efficacy of Lu 26-054, Citalopram and placebo in the treatment of major depressive disorder. Forest Laboratories, Inc. 18-Jan-2001 (Forest 2001)</p> <p>Forest, L. (2005a): Fixed-dose comparison of the Safety and Efficacy of LU 26-054 (Escitalopram), Citalopram, and Placebo in the treatment of Major Depressive Disorder [SCT-MD-01]. Forest Laboratories - Clinical Study Register [www.forestclinicaltrials.com] [Study No.: SCT-MD-01].</p>
99008	<p>CSR: Flexible dose comparison of the safety and efficacy of Lu 26-054, Citalopram and placebo in the treatment of major depressive disorder. Forest Laboratories, Inc. 15-Dec-2000 (Forest 2000)</p> <p>Forest, L. (2005b): Flexible-dose comparison of the Safety and Efficacy of LU 26-054 (Escitalopram), Citalopram, and Placebo in the treatment of Major Depressive Disorder [SCT-MD-02]. Forest Laboratories - Clinical Study Register [www.forestclinicaltrials.com] [Study No.: SCT-MD-02].</p>
Fraguas 2009	<p>Fraguas, R./da Silva Telles, R.M./Alves, T.C./Andrei, A.M./Rays, J./Iosifescu, D.V./Wajngarten, M. (2009): A double-blind, placebo-controlled treatment trial of citalopram for major depressive disorder in older patients with heart failure: the relevance of the placebo effect and psychological symptoms. In: Contemporary clinical trials, 30. Jg., H. 3, S. 205-211.</p>

Gastpar 2006	Gastpar, M./Singer, A./Zeller, K. (2006): Comparative efficacy and safety of a once-daily dosage of hypericum extract STW3-VI and citalopram in patients with moderate depression: a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled study. In: Pharmacopsychiatry, 39. Jg., H. 2, S. 66-75.
29060/785	GlaxoSmithKline. (2001) A double-blind, placebo-controlled, fixed-dosage study comparing the efficacy and tolerability of paroxetine CR and citalopram to placebo in the treatment of Major Depressive Disorder with anxiety [29060/785]. GSK - Clinical Study Register [www.gsk-clinicalstudyregister.com].

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alvarez, E./Perez, V./Dragheim, M./Loft, H./Artigas, F. (2012): A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. In: *Int.J Neuropsychopharmacol.*, Bd. 15, H. 5, S. 589-600.
2. Anonym (2004): Johanniskraut-Extrakt versus Citalopram. In: *Pharmazeutische Zeitung*.
3. Artigas, F./Dragheim, M./Loft, H./Perez, V./Alvarez, E. (2009): A randomised, double-blind, placebo-controlled, active-referenced study of Lu AA21004 in patients with major depression. In: *Congress of the European College of Neuropsychopharmacology*.
4. Baldwin, D. S./Loft, H./Dragheim, M. (2012): A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). In: *Eur.Neuropsychopharmacol.*, Bd. 22, H. 7, S. 482-491.
5. Baldwin, D./Loft, H./Dragheim, M. (2011): A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Duloxetine-referenced, Fixed-dose Study of Three Dosages of Lu AA21004 in MDD Treatment. In: *24th Annual Meeting of the European College of Neuropsychopharmacology*.
6. Bech, P./Tanghøj, P./Andersen, H. F./Overo, K. (2002): Citalopram dose-response revisited using an alternative psychometric approach to evaluate clinical effects of four fixed citalopram doses compared to placebo in patients with major depression. In: *Psychopharmacology (Berl)*, Bd. 163, H. 1, S. 20-25.
7. Bech, P./Tanghøj, P./Cialdella, P./Andersen, H. F./Pedersen, A. G. (2004): Escitalopram dose-response revisited: an alternative psychometric approach to evaluate clinical effects of escitalopram compared to citalopram and placebo in patients with major depression. In: *Int.J Neuropsychopharmacol.*, Bd. 7, H. 3, S. 283-290.
8. Borenstein, M./Hedges, L. V./Higgins, J. P. T./Rothstein, H. R. (2009): Multiple Outcomes or Time-Points within a Study. In: *Introduction to Meta-Analysis*. Chichester: John Wiley & Sons, S. 225-238.
9. Boulenger, J. P./Loft, H./Olsen, C. K. (2014): Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. In: *Int.Clin.Psychopharmacol.*, Bd. 29, H. 3, S. 138-149.

10. Brieden, A. (2014): Heterogenität in Meta-Analysen - Ursachen, Quantifizierung und Empfehlung.
11. Brieden, A./Pogarell, O. (2015): Regionale Heterogenität multizentrischer Studien mit Vortioxetin Erklärungsversuche mit Hilfe der ‚Endpunktorientierten Clusteroptimierung‘.
12. Bucher, H. C./Guyatt, G. H./Griffith, L. E./Walter, S. D. (1997): The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. In: J Clin Epidemiol, Bd. 50, H. 6, S. 683-691.
13. Burke, W. J./Gergel, I./Bose, A. (2002): Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. In: J Clin Psychiatry, Bd. 63, H. 4, S. 331-336.
14. Chen, Y. F./Wang, S. J./Khin, N. A./Hung, H. M./Laughren, T. P. (2010): Trial design issues and treatment effect modeling in multi-regional schizophrenia trials. In: Pharm.Stat., Bd. 9, H. 3, S. 217-229.
15. CIPS (Collegium Internationale Psychiatriae Salarum) (2005c): CGI. In: Internationale Skalen für Psychiatrie.
16. CIPS (Collegium Internationale Psychiatriae Salarum) (2005a): HAMD. In: Internationale Skalen für Psychiatrie.
17. CIPS (Collegium Internationale Psychiatriae Salarum) (2005b): MADRS. In: Internationale Skalen für Psychiatrie.
18. Culang, M. E./Sneed, J. R./Keilp, J. G./Rutherford, B. R./Pelton, G. H./Devanand, D. P./Roose, S. P. (2009): Change in cognitive functioning following acute antidepressant treatment in late-life depression. In: Am J Geriatr.Psychiatry, Bd. 17, H. 10, S. 881-888.
19. Danner, M./Hummel, J. M./Volz, F./van Manen, J. G./Wiegard, B./Dintsios, C. M./Bastian, H./Gerber, A./Ijzerman, M. J. (2011): Integrating patients' views into health technology assessment: Analytic hierarchy process (AHP) as a method to elicit patient preferences. In: Int.J Technol Assess Health Care, Bd. 27, H. 4, S. 369-375.
20. DGPPN (2012): S3-Leitlinie / Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung. (4.2.2015).
21. Dilling, H./Mombour, W./Schmidt, M. H. (2008): F32 Depressive Episoden. In: Dilling, H./Mombour, W./Schmidt, M. H. (Hg.): Internationale Klassifikation psychischer Störungen. Huber.
22. EMA (2010): Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials. Online im Internet unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500096793.pdf.

23. EMA (2013a): Brintellix. Vortioxetine: Procedure No. EMEA/H/C/002717. Applicant: H. Lundbeck A/S. Assessment report for an initial marketing authorisation application . Online im Internet unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002717/WC500159447.pdf.
24. EMA (2013b): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. Online im Internet unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143770.pdf.
25. Feighner, J. P. (1998): Citalopram is effective and well tolerated in patients with major depressive disorder. In: 19th Congress of the Association of European Psychiatrists. Copenhagen, Denmark. 20-24th September 1998.
26. Feighner, J. P./Overo, K. (1999): Multicenter, placebo-controlled, fixed-dose study of citalopram in moderate-to-severe depression. In: J Clin Psychiatry, Bd. 60, H. 12, S. 824-830.
27. Forest (2000): Studienbericht Studie 99008. Flexible Dose Comparison of the Safety and Efficacy of Lu 26-054, Citalopram, and Placebo in the Treatment of Major Depressive Disorder.
28. Forest (2001): Studienbericht Studie 99007. Fixed Dose Comparison of the Safety and Efficacy of Lu 26-054, Citalopram, and Placebo in the Treatment of Major Depressive Disorder.
29. Forest (2005a): A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Citalopram in Depressed Patients at Least 75 Years of Age.
30. Forest (2005b): Fixed-Dose Comparison of the Safety and Efficacy of Lu 26-054 (Escitalopram), Citalopram, and Placebo in the Treatment of Major Depressive Disorder.
31. Forest (2005c): Flexible-Dose Comparison of the Safety and Efficacy of Lu 26-054 (Escitalopram), Citalopram, and Placebo in the Treatment of Major Depressive Disorder.
32. Fountoulakis, K. N./Samara, M. T./Siamouli, M. (2014): Burning issues in the meta-analysis of pharmaceutical trials for depression. In: J Psychopharmacol., Bd. 28, H. 2, S. 106-117.
33. Fraguas, R./da Silva Telles, R. M./Alves, T. C./Andrei, A. M./Rays, J./Iosifescu, D. V./Wajngarten, M. (2009): A double-blind, placebo-controlled treatment trial of citalopram for major depressive disorder in older patients with heart failure: the relevance of the placebo effect and psychological symptoms. In: Contemp.Clin Trials, Bd. 30, H. 3, S. 205-211.

34. G-BA (2013): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V Beratungsanforderung 2013-B-023, Vortioxetine zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen.
35. Gastpar, M. (2005): Vergleichende, placebokontrollierte Studie von Hypericum-Extrakt STW v3-VI mit Citalopram bei Patienten mit mittelschwerer Depression. In: Medizinische Klinik.
36. Gastpar, M./Singer, A./Zeller, K. (2006): Comparative efficacy and safety of a once-daily dosage of hypericum extract STW3-VI and citalopram in patients with moderate depression: a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled study. In: Pharmacopsychiatry, Bd. 39, H. 2, S. 66-75.
37. Glaxosmithkline (2001): Studienbericht Studie 29060/785. A double-blind, placebo-controlled, fixed-dosage study comparing the efficacy and tolerability of paroxetine CR and citalopram to placebo in the treatment of Major Depressive Disorder with anxiety.
38. Groes Larsen, K. (2015): Defining the Minimal Clinically Important Difference (MCID) of MADRS and HAM-D 17 based on analyses of vortioxetine studies.
39. Gründer, G. (2014): AHP-Präferenzen in der Depressionsbehandlung.
40. Hegerl, U. (2014): Vergleich der Hamilton-Depressions-Skala (HAMD) mit der Montgomery-.sberg-Depressions-Skala (MADRS).
41. Henigsberg, N./Mahableshwarkar, A./Jacobsen, P./Chen, Y./Thase, M. (2011): Efficacy and Tolerability of Multiple Doses of Lu AA21004 in an 8-Week Treatment of Adults With Major Depressive Disorder. In: Annual European Neuropsychopharmacology Congress.
42. Henigsberg, N./Mahableshwarkar, A. R./Jacobsen, P./Chen, Y./Thase, M. E. (2012): A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. In: J Clin.Psychiatry, Bd. 73, H. 7, S. 953-959.
43. Higgins, J. P./Thompson, S. G./Deeks, J. J./Altman, D. G. (2003): Measuring inconsistency in meta-analyses. In: BMJ, Bd. 327, H. 7414, S. 557-560.
44. Higgins, J./Green, S. (2011): Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0.
45. ICH (INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE) (1998): ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE , STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS.
46. IQWiG (2010): Selektive Serotonin- und Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen. Online im Internet unter

https://www.iqwig.de/download/A05-20A_Abschlussbericht_SNRI_bei_Patienten_mit_Depressionen_V1-1.pdf.

47. IQWiG (2011): Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression. Online im Internet unter https://www.iqwig.de/download/A05-20C_Vorbericht_Bupropion_Mirtazapin_und_Reboxetin_bei_Depressionen.pdf.
48. IQWiG (2013): Allgemeine Methoden. Online im Internet unter https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
49. Jacobsen, P./Mahableshwarkar, A./Serenko, M./Chan, S./Trivedi, M. (2013): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Vortioxetine 10 mg and 20 mg in Adults With Major Depressive Disorder. In: American Psychiatric Association Annual Meeting.
50. Jain, R./Mahableshwarkar, A. R./Jacobsen, P. L./Chen, Y./Thase, M. E. (2013): A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. In: Int.J Neuropsychopharmacol., Bd. 16, H. 2, S. 313-321.
51. Katona, C./Hansen, T./Olsen, C. (2012b): A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Active-referenced, Fixed-dose Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in the Treatment of Elderly Depressed Patients. In: Congress of the European College of Neuropsychopharmacology.
52. Katona, C./Hansen, T./Olsen, C. K. (2012a): A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. In: Int.Clin.Psychopharmacol., Bd. 27, H. 4, S. 215-223.
53. Keefe, R./Mahableshwarkar, A./Olsen, C. (2013): Clinical Evidence for Improvement in Cognitive Dysfunction in Patients with MDD after Treatment with Vortioxetine. In: ECNP Congress.
54. Keefe, R./Mahableshwarkar, A./Zajacka, J./Jacobsen, W./Chen, Y. (2014): Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Patients with Major Depressive Disorder: Cognitive Test Performance Results: from a Randomized, Double-blind, Duloxetine-referenced, Placebo-controlled. In: ACNP, S. S389-S390.
55. Kobak, K. A./Leuchter, A./DeBrot, D./Engelhardt, N./Williams, J. B./Cook, I. A./Leon, A. C./Alpert, J. (2010): Site versus centralized raters in a clinical depression trial: impact on patient selection and placebo response. In: J Clin Psychopharmacol., Bd. 30, H. 2, S. 193-197.
56. Kreimendahl/F/Wiesenmüller, S./Kumm, S./Kieseler, B./Rychlik, R. (2014): Differenzierung und Ranking patientenrelevanter Endpunkte bei Major Depressive Disorder.

57. Lepola, U. M./Loft, H./Reines, E. H. (2003): Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. In: *Int.Clin Psychopharmacol.*, Bd. 18, H. 4, S. 211-217.
58. Lundbeck (1993a): Studienbericht Studie 89303. A Placebo-Controlled Study of Citalopram of Moderate to Severe Depression.
59. Lundbeck (1993b): Studienbericht Studie 89306. Joint Medical Statistical Report on Citalopram and Moderate to Severe Depression: A Placebo Controlled Double-Blind Study.
60. Lundbeck (1994): Studienbericht Studie 91206. A Double-Blind, Fixed-Dose Multicentre Study of Citalopram vs Placebo in Outpatients with Moderate to Severe Depression.
61. Lundbeck (2001): Studienbericht Studie 99003. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of flexible dosages of Lu 26-054 and citalopram in outpatients with Major Depressive Disorder.
62. Lundbeck (2006): Efficacy and safety of Lu AA21004 in acute treatment of Major Depressive Disorder, 11492A. In: www.lundbeck.com.
63. Lundbeck (2008): Studienbericht Studie 11492A. CSR: Double-blind, randomized, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of two fixed dosages of a novel antidepressive compound to that of placebo in patients with major depressive disorder.
64. Lundbeck (2009): Efficacy and safety of Lu AA21004 in acute treatment of Major Depressive Disorder in elderly patients, 12541A. In: www.lundbeck.com.
65. Lundbeck (2010): Studienbericht Studie 11984A. CSR: A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study evaluating the efficacy and safety of three dosages of Lu AA21004, in acute treatment of major depressive disorder.
66. Lundbeck (2011): Studienbericht Studie 12541A. CSR: Randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder in elderly patients.
67. Lundbeck (2012): Studienbericht Studie 13267A. CSR: A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study evaluating the efficacy and safety of Lu AA21004 (15 and 20 mg/day) in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder.
68. Lundbeck (2013): Studienbericht Studie 14122A. CSR: Randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, fixed dose study on the efficacy of Lu AA21004 on cognitive dysfunction in adult patients with major depressive disorder (MDD).

69. Lundbeck/Cipramil (2014): Fachinformation Cipramil® 20 mg/40 mg, Filmtabletten (Stand November 2014).
70. Lundbeck/Brintellix (2015b): Fachinformation Brintellix® 10 mg Filmtabletten (Stand Februar 2015).
71. Lundbeck/Brintellix (2015c): Fachinformation Brintellix® 20 mg Filmtabletten (Stand Februar 2015).
72. Lundbeck/Brintellix (2015a): Fachinformation Brintellix® 5 mg Filmtabletten (Stand Februar 2015).
73. Lundbeck/Brintellix (2015d): Fachinformation Brintellix® 20 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (Stand Februar 2015).
74. Mahableshwarkar, A. R./Jacobsen, P. L./Chen, Y. (2013a): A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. In: *Curr Med Res Opin.*, Bd. 29, H. 3, S. 217-226.
75. Mahableshwarkar, A. R./Jacobsen, P. L./Chen, Y./Serenko, M./Trivedi, M. H. (2015): A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. In: *Psychopharmacology (Berl)*.
76. Mahableshwarkar, A./Jacobsen, W./Serenko, M./Chen, Y./Trivedi, M. (2013b): A Duloxetine-Referenced, Fixed-Dose Study Comparing Efficacy and Safety of 2 Vortioxetine Doses in the Acute Treatment of Adult MDD Patients. In: *American Psychiatric Association Annual Meeting*.
77. Mahableshwarkar, A./Jacobsen, P./Serenko, M./Chen, Y./Trivedi, M. (2013c): A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Fixed-Dose Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Doses of Vortioxetine (Lu AA21004) in Acute Treatment of Adults With Major Depressive Disorder. In: *American Psychiatric Association Annual Meeting*.
78. Mattila, T./Wohlfarth, T./Koeter, M./Storosum, J./van den Brink, W./de, H. L./Leufkens, H./Denys, D. (2014): Geographic variation in efficacy of atypical antipsychotics for the acute treatment of schizophrenia - an individual patient data meta-analysis. In: *Eur.Neuropsychopharmacol.*, Bd. 24, H. 7, S. 1067-1077.
79. McIntyre, R. S./Lophaven, S./Olsen, C. K. (2014): A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. In: *Int.J Neuropsychopharmacol.*, Bd. 17, H. 10, S. 1557-1567.
80. McIntyre, R./Lophaven, S./Olsen, C. (2013): Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Adult Patients with Major Depressive Disorder (MDD). In: *American College of Neuropsychopharmacology*.

81. Montgomery, S. A./Rasmussen, J. G./Lyby, K./Connor, P./Tanghoj, P. (1992): Dose response relationship of citalopram 20 mg, citalopram 40 mg and placebo in the treatment of moderate and severe depression. In: *Int.Clin Psychopharmacol.*, Bd. 6 Suppl 5, S. 65-70.
82. Möller, H. (2014): Das Problem der Heterogenität zwischen in den USA und nicht in den USA durchgeführten Antidepressiva-Studien. In: *Psychopharmakotherapie*, Bd. 21, H. 5, S. 211-218.
83. NCT00635219/H.Lundbeck A/S (2013): Randomised Placebo-controlled Duloxetine-referenced Efficacy and Safety Study of 2.5, 5 and 10 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Acute Treatment of Major Depressive Disorder.
84. NCT00672620/Takeda (2013): Efficacy and Safety of Vortioxetine (Lu AA21004) in the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder.
85. NCT00672958/Takeda (2013): Efficacy and Safety of Vortioxetine (Lu AA21004) in Treating Adults With Major Depressive Disorder.
86. NCT00735709/Takeda (2013): Efficacy Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in Adults With Major Depressive Disorder.
87. NCT00811252/H.Lundbeck A/S (2013): Randomised Placebo-controlled Duloxetine-referenced Study of Efficacy and Safety of 5 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Acute Treatment of Major Depressive Disorder in Elderly Patients.
88. NCT00839423/H.Lundbeck A/S (2014): Randomised Placebo-controlled Venlafaxine-referenced Study of Efficacy and Safety of 5 and 10 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Acute Treatment of Major Depressive Disorder in Adults.
89. NCT01140906/H.Lundbeck A/S (2013): Randomised Placebo-controlled Duloxetine-referenced Study of Efficacy and Safety of 15 and 20 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Acute Treatment of Major Depressive Disorder in Adults.
90. NCT01153009/Takeda (2013): Safety and Efficacy of Vortioxetine (Lu AA21004) in Adults With Major Depressive Disorder.
91. NCT01163266/Takeda (2013): Efficacy and Safety Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in Adults With Major Depressive Disorder.
92. NCT01179516/Takeda (2013): Safety and Efficacy Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in Adults With Major Depressive Disorder.
93. NCT01255787/Takeda (2013): Efficacy and Safety Study of Vortioxetine (Lu AA21004) for Treatment of Major Depressive Disorder.

94. NCT01355081/Takeda (2014): Efficacy Study of Vortioxetine (Lu AA21004) for Treatment of Major Depressive Disorder.
95. NCT01422213/H.Lundbeck A/S (2014): Efficacy Study of Vortioxetine on Cognitive Dysfunction in Adult Patients With Major Depressive Disorder (FOCUS).
96. NCT01564862/Takeda (2015): Efficacy of Lu AA21004 on Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder.
97. NCT01919216/New York State Psychiatric Institute (2015): Placebo Effects in the Treatment of Depression: Cognitive and Neural Mechanisms.
98. NCT02279966/New York State Psychiatric Institute (2014): Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Dysfunction in Working Patients With Major Depressive Disorder.
99. NCT02389816/Takeda (2015): A Phase 3 Study of Lu AA21004 in Patients With Major Depressive Disorder.
100. Nemeroff, C. B. (2007): The burden of severe depression: a review of diagnostic challenges and treatment alternatives. In: J Psychiatr.Res, Bd. 41, H. 3-4, S. 189-206.
101. Niklson, I./Reimitz, P. (2001): Baseline characteristics of major depressive disorder patients in clinical trials in Europe and United States: is there a transatlantic difference? In: Journal of Psychiatric Research, Bd. 35, S. 71-81.
102. Pogarell (2014): Regionale Heterogenität und deren Einfluss auf die Ergebnissicherheit klinischer Studien, systematischer Reviews und Metaanalysen.
103. Rochon, P./Lee, P. E. (2005): Citalopram did not differ from placebo for treatment of depression in patients ≥ 75 years of age. In: ACP J Club., Bd. 142, H. 3, S. 79.
104. Roose, S. (2002): Treatment of depression in the "old-old": A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of citalopram in patients at least 75 years of age. In: European neuropsychopharmacology, S. 65-69.
105. Roose, S. P./Sackeim, H. A./Krishnan, K. R./Pollock, B. G./Alexopoulos, G./Lavretsky, H./Katz, I. R./Hakkarainen, H. (2004): Antidepressant pharmacotherapy in the treatment of depression in the very old: a randomized, placebo-controlled trial. In: Am J Psychiatry, Bd. 161, H. 11, S. 2050-2059.
106. Schnitker, J./Schöneberg, G./Hille, A. (2015): Indirect comparison of vortioxetine and citalopram based on metaanalyses of placebo-controlled clinical studies of vortioxetine and citalopram in the treatment of Major Depressive Disorder (MDD): Absolute treatment differences in MADRS units (1st Supplement).
107. Schnitker, J. (2015): Regionale Heterogenität und deren Einfluss auf die Ergebnissicherheit klinischer Studien, systematischer Reviews und Metaanalysen.

108. Schnitker, J./Schöneberg, G./Schnitker, J. (2015): Meta-analysis of placebo-controlled clinical studies of vortioxetine and citalopram in the treatment of Major Depressive Disorder (MDD) including an indirect comparison of both drugs and subgroup analyses.
109. Schnitker, J./Schnitker, J. (2014a): Programmcode (ASCII) indirekter Vergleich Hedges' g. Data on File. Hamburg.
110. Schnitker, J./Schnitker, J. (2014b): Programmcode (ASCII) indirekter Vergleich OR. Data on File. Hamburg.
111. Schöttker, B./Lühmann, D./Boulkhemair, D./Raspe, H. (2009): Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren, Indirect comparisons of therapeutic interventions. In: GMS Health Technology Assessment, Bd. 5, S. 1-13.
112. Schulz, V. (2008): Johanniskraut-Einmaldossierung vs. Citalopram. In: Zeitschrift für Phytotherapie.
113. Schulz, V. (2009): Einmaldosierung von 900 mg Hypericum-extrakt STW3-VI in Doppelblindstudie mit 388 mittelschwer depressiven Patienten gleichwertig mit 20 mg Citalopram und signifikant besser als Placebo. In: Integrative Medizin.
114. Serretti, A./Kato, M./De, R. D./Kinoshita, T. (2007): Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. In: Mol.Psychiatry, Bd. 12, H. 3, S. 247-257.
115. Singer, A./Schmidt, M./Hauke, W./Stade, K. (2011): Duration of response after treatment of mild to moderate depression with Hypericum extract STW 3-VI, citalopram and placebo: a reanalysis of data from a controlled clinical trial. In: Phytomedicine., Bd. 18, H. 8-9, S. 739-742.
116. Sneed, J. R./Roose, S. P./Keilp, J. G./Krishnan, K. R./Alexopoulos, G. S./Sackeim, H. A. (2007): Response inhibition predicts poor antidepressant treatment response in very old depressed patients. In: Am J Geriatr.Psychiatry, Bd. 15, H. 7, S. 553-563.
117. Sneed, J. R./Culang, M. E./Keilp, J. G./Rutherford, B. R./Devanand, D. P./Roose, S. P. (2010): Antidepressant medication and executive dysfunction: a deleterious interaction in late-life depression. In: Am J Geriatr.Psychiatry, Bd. 18, H. 2, S. 128-135.
118. Song, F./Xiong, T./Parekh-Bhurke, S./Loke, Y. K./Sutton, A. J./Eastwood, A. J./Holland, R./Chen, Y. F./Glenny, A. M./Deeks, J. J./Altman, D. G. (2011): Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study. In: BMJ, Bd. 343.
119. Studie-82-05 (1987): A controlled, clinical comparison of citalopram and placebo in depressed patients. In: Lundbeck study register.
120. Studie-83-02 (1995): Report on clinical multicentre study comparison of Citalopram and Placebo in elderly depressed patients in Norway. In: Lundbeck study register.

121. Studie-84317 (1989): A double-blind, controlled phase III trial of citalopram versus placebo in the treatment of depressive illness. In: Lundbeck study register.
122. Studie-85A (1993): A double-blind parallel comparison of citalopram and placebo in outpatients with major depression or bipolar disorder, depressed. In: Lundbeck study register.
123. Studie-86141 (1990): A controlled, clinical multicentre study of citalopram and placebo in patients over 65 years suffering from depression. In: Lundbeck study register.
124. Studie-86A (1995): Double-Blind Parallel Comparison of 4 Doses of Citalopram and Placebo in patients with Major Depression or Bipolar Disorder, Depressed. In: Lundbeck study register.
125. Studie-87A (1989): Double-Blind Parallel Comparison of citalopram, imipramine and placebo in patients with major depression or bipolar disorder, depressed. In: Lundbeck study register.
126. Studie-89304 (1993): A double-blind placebo (phase III) multicentre study of citalopram in the maintenance therapy of depression. In: Lundbeck study register.
127. Studie-89305 (1995): Long-term efficacy of citalopram in depression: A double-blind controlled (phase III) multicentre study of citalopram vs. placebo in the 24 week maintenance treatment of depressed patients. In: Lundbeck study register.
128. Studie-90A (1995): Double-blind, parallel Comparison of Citalopram, Amitriptyline and Placebo in outpatients with Depression. In: Lundbeck study register.
129. Studie-94404 (2002): A double-blind study comparing citalopram tablets (Lu 10-171, 10-40 mg per day) and placebo in the treatment of major depression in adolescents. In: Lundbeck study register.
130. Studie-94406 (1998): A double-blind, placebo-controlled, multi-centre study of the prophylactic effect of citalpram (Lu 10-171; tablets 20, 40, 60 mg per day) in patients suffering from recurrent unipolar major depression. In: Lundbeck study register.
131. Studie-95221 (1999): A double-blind, placebo-controlled study of the prophylactic effect of citalopram (Lu 10-171), tablets 20, 30 and 40 mg, against recurrent depressive episodes in elderly patients (\geq 65 years) suffering from unipolar major depression. In: Lundbeck study register.
132. Studie-96209 CIT-MD-01 (1999): A double-blind fixed-flexible dose multicenter study of citalopram vs. sertraline vs. placebo in outpatients with major depressive disorder. In: Lundbeck study register.
133. Studie-99179 CIT-MD-18 (2002): A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of citalopram in children and adolescents with depression. In: Lundbeck study register.

134. Takeda (2009): Studienbericht Studie 303. CSR: A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 versus placebo in acute treatment of adults with major depressive disorder.
135. Takeda (2010a): Studienbericht Studie 304. CSR: A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, active-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of 2 doses of Lu AA21004 in acute treatment of adults with major depressive disorder.
136. Takeda (2010b): Studienbericht Studie 305. CSR: A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of 3 doses of Lu AA21004 in acute treatment of adults with major depressive disorder.
137. Takeda (2012a): Studienbericht Studie 315. CSR: A phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of 2 doses (15 and 20 mg) of Lu AA21004 in acute treatment of adults with major depressive disorder.
138. Takeda (2012b): Studienbericht Studie 316. CSR: A phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of 2 doses (10 and 20 mg) of Lu AA21004 in acute treatment of adults with major depressive disorder.
139. Takeda (2012c): Studienbericht Studie 317. CSR: A phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of 2 doses (10 and 15 mg) of Lu AA21004 in acute treatment of adults with major depressive disorder.
140. Takeda (2013): Studienbericht Studie CCT-002. CSR: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to assess the efficacy and safety of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder.
141. Takeda (2014a): Studienbericht Studie 202. CSR: A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, active-referenced, flexible-dose study on the efficacy of Lu AA21004 on cognitive dysfunction in adult subjects with major depressive disorder (MDD).
142. Takeda (2014b): Studienbericht Studie CCT-003. CSR: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase III study to assess the efficacy and safety of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder.
143. Wallentin, L./Becker, R. C./Budaj, A./Cannon, C. P./Emanuelsson, H./Held, C./Horrow, J./Husted, S./James, S./Katus, H./Mahaffey, K. W./Scirica, B. M./Skene, A./Steg, P. G./Storey, R. F./Harrington, R. A./Freij, A./Thorsen, M. (2009): Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. In: N.Engl.J Med, Bd. 361, H. 11, S. 1045-1057.
144. Weyer, G. (2005): Internationale Skalen für Psychiatrie.

145. Whitehead, A. (2002): Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials.
146. Wong, S. S./Wilczynski, N. L./Haynes, R. B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: J Med Libr.Assoc., Bd. 94, H. 4, S. 451-455.
147. Zeller, K./Gastpar, M. (2007): Hypericum extract STW3-VI in comparison to citalopram und placebo in patients with moderate depression. [German]. Hypericumextrakt STW3-VI im Vergleich zu Citalopram und Placebo bei Patienten mit mittelschwerer Depression. In: Psychopharmakotherapie, S. 65-69.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 04.09.2014
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	789117
2	CT D DEPRESSIVE DISORDER#	6718
3	CT D DEPRESSIVE DISORDER#, MAJOR	2109
4	CT D DEPRESSION	7291
5	CT D MAJOR DEPRESSION	462
6	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	33914
7	6/TI OR 6/AB	30818
8	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 7	32849
9	CT=VORTIOXETIN?	7
10	VORTIOXETIN?	14
11	LU AA21004 OR LU-AA-21004 OR LUAA21004 OR LU AA 21004	33
12	9 OR 10 OR 11	37
13	8 AND 12	25
14	check duplicates: unique in s=13	23

Datenbankname: MEDLINE (ME60)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 04.09.2014
Zeitsegment: ME60 (Datenbestand von 1950 bis heute)
Filter: **Filter für RCT:** Wong, S.S./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: Journal of the Medical Library Association, 94. Jg., H. 4, S. 451-455. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
15	ME60	24083578
16	CT D DEPRESSIVE DISORDER#	79882
17	CT D DEPRESSIVE DISORDER#, MAJOR	18632

18	CT D DEPRESSION	75265
19	CT D MAJOR DEPRESSION	0
20	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	368104
21	20/TI OR 20/AB	303600
22	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 21	340408
23	CT=VORTIOXETIN?	0
24	VORTIOXETIN?	64
25	LU AA21004 OR LU-AA-21004 OR LUAA21004 OR LU AA 21004	34
26	23 OR 24 OR 25	65
27	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	370559
28	RANDOMIZED OR RANDOMISED	590059
29	CT=RANDOMIZED?	165920
30	PLACEBO	160328
31	CT=PLACEBO	34722
32	27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31	720865
33	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3916577
34	32 NOT 33	689525
35	22 AND 26 AND 34	19
36	check duplicates: unique in s=35; state=update	8

Datenbankname: EMBASE (EM74)

Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)

Datum der Suche: 04.09.2014

Zeitsegment: EM74 (Datenbestand von 1974 bis heute)

Filter: Filter für RCT: Wong, S.S./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: Journal of the Medical Library Association, 94. Jg., H. 4, S. 451-455. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
37	EM74	24971993
38	CT D DEPRESSION	316825
39	CT D MAJOR DEPRESSION	36782
40	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	507252
41	40/TI OR 40/AB	388436
42	38 OR 39 OR 41	503667
43	CT=VORTIOXETIN?	172

44	VORTIOXETIN?	174
45	LU AA21004 OR LU-AA-21004 OR LUAA21004 OR LU AA 21004	143
46	43 OR 44 OR 45	218
47	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	917089
48	PLACEBO?	333898
49	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	150965
50	47 OR 48 OR 49	1127959
51	42 AND 46 AND 50	65
52	check duplicates: unique in s=51; state=update	45

Aktualisierung am 01.12.2014

Datenbankname: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 01.12.2014
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	810321
2	CT D DEPRESSIVE DISORDER#	6745
3	CT D DEPRESSIVE DISORDER#, MAJOR	2120
4	CT D DEPRESSION	7737
5	CT D MAJOR DEPRESSION	604
6	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	35194
7	6/TI OR 6/AB	31978
8	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 7	34081
9	CT=VORTIOXETIN?	8
10	VORTIOXETIN?	15
11	LU AA21004 OR LU-AA-21004 OR LUAA21004 OR LU AA 21004	34
12	9 OR 10 OR 11	38
13	8 AND 12	26
14	check duplicates: unique in s=13	24

Datenbankname: MEDLINE (ME60)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 01.12.2014
Zeitsegment: ME60 (Datenbestand von 1950 bis heute)
Release Date 04.09. – 01.12.2014

Filter: **Filter für RCT:** Wong, S.S./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: Journal of the Medical Library Association, 94. Jg., H. 4, S. 451-455. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
15	ME60	24320822
16	CT D DEPRESSIVE DISORDER#	80753
17	CT D DEPRESSIVE DISORDER#, MAJOR	19021
18	CT D DEPRESSION	76632
19	CT D MAJOR DEPRESSION	0
20	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	372560
21	20/TI OR 20/AB	307710
22	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 21	344782
23	CT=VORTIOXETIN?	0
24	VORTIOXETIN?	71
25	LU AA21004 OR LU-AA-21004 OR LUAA21004 OR LU AA 21004	35
26	23 OR 24 OR 25	72
27	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	375646
28	RANDOMIZED OR RANDOMISED	599983
29	CT=RANDOMIZED?	168085
30	PLACEBO	162358
31	CT=PLACEBO	34892
32	27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31	731949
33	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3943344
34	32 NOT 33	700182
35	22 AND 26 AND 34 AND RD=04.09.2014 TO 01.12.2014	5
36	check duplicates: unique in s=35; state=update	4

Datenbankname: EMBASE (EM74)/Embase Alert (EA08)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 01.12.2014
Zeitsegment: EM74/EA08 (Datenbestand von 1974 bis heute)
Release Date 04.09. – 01.12.2014

Filter: **Filter für RCT:** Wong, S.S./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: Journal of the Medical Library Association, 94. Jg., H. 4, S. 451-455. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
37	EM74;EA08	25372798
38	CT D DEPRESSION	321389
39	CT D MAJOR DEPRESSION	37606
40	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	516408
41	40/TI OR 40/AB	396027
42	38 OR 39 OR 41	512713
43	CT=VORTIOXETIN?	196
44	VORTIOXETIN?	205
45	LU AA21004 OR LU-AA-21004 OR LUAA21004 OR LU AA 21004	145
46	43 OR 44 OR 45	249
47	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	939880
48	PLACEBO?	338589
49	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	153175
50	47 OR 48 OR 49	1152761
51	42 AND 46 AND 50 AND RD=04.09.2014 TO 01.12.2014	11
52	check duplicates: unique in s=51; state=update	9

Aktualisierung am 03.02.2014

Datenbankname: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CTR93)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 03.02.2015
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	830326
2	CT D DEPRESSIVE DISORDER#	6759
3	CT D DEPRESSIVE DISORDER#, MAJOR	2120
4	CT D DEPRESSION	8018
5	CT D MAJOR DEPRESSION	756
6	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	36086
7	6/TI OR 6/AB	32807
8	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 7	34942
9	CT=VORTIOXETIN?	12
10	VORTIOXETIN?	20
11	LU AA21004 OR LU-AA-21004 OR LUAA21004 OR LU AA 21004	38
12	9 OR 10 OR 11	42
13	8 AND 12	30
14	check duplicates: unique in s=13	28

Datenbankname: MEDLINE (ME60)

Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)

Datum der Suche: 03.02.2015

Zeitsegment: ME60 (Datenbestand von 1950 bis heute)

Release Date 01.12.2014 – 03.02.2015

Filter: **Filter für RCT:** Wong, S.S./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: Journal of the Medical Library Association, 94. Jg., H. 4, S. 451-455. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
15	ME60	24577307
16	CT D DEPRESSIVE DISORDER#	81646
17	CT D DEPRESSIVE DISORDER#, MAJOR	19417
18	CT D DEPRESSION	77952
19	CT D MAJOR DEPRESSION	0
20	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	377300
21	20/TI OR 20/AB	312124
22	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 21	349429
23	CT=VORTIOXETIN?	0
24	VORTIOXETIN?	80

25	LU AA21004 OR LU-AA-21004 OR LUAA21004 OR LU AA 21004	35
26	23 OR 24 OR 25	81
27	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	380877
28	RANDOMIZED OR RANDOMISED	609907
29	CT=RANDOMIZED?	170193
30	PLACEBO	164282
31	CT=PLACEBO	35106
32	27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31	742872
33	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3969916
34	32 NOT 33	710610
35	22 AND 26 AND 34 AND RD=01.12.2014 TO 03.02.2015	11
36	check duplicates: unique in s=35; state=update	8

Datenbankname: EMBASE (EM74)/Embase Alert (EA08)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 03.02.2015
Zeitsegment: EM74/EA08 (Datenbestand von 1974 bis heute)
Release Date 01.12.2014 – 03.02.2015

Filter: **Filter für RCT:** Wong, S.S./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: Journal of the Medical Library Association, 94. Jg., H. 4, S. 451-455. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
37	EM74;EA08	25556357
38	CT D DEPRESSION	324974
39	CT D MAJOR DEPRESSION	38313
40	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	521864
41	40/TI OR 40/AB	399924
42	38 OR 39 OR 41	518037
43	CT=VORTIOXETIN?	212
44	VORTIOXETIN?	230
45	LU AA21004 OR LU-AA-21004 OR LUAA21004 OR LU AA 21004	147
46	43 OR 44 OR 45	274
47	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	949258
48	PLACEBO?	341354
49	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	154257

50	47 OR 48 OR 49	1163494
51	42 AND 46 AND 50 AND RD=01.12.2014 – 03.02.2015	9
52	check duplicates: unique in s=51; state=update	8

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 05.09.2014
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	789117
2	CT D DEPRESSIVE DISORDER#	6718
3	CT D DEPRESSIVE DISORDER#, MAJOR	2109
4	CT D DEPRESSION	7291
5	CT D MAJOR DEPRESSION	462
6	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	33914
7	6/TI OR 6/AB	30818
8	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 7	32849
9	CT=CITALOPRAM?	889
10	CITALOPRAM?	1202
11	LU 10-171# OR LU 10171# OR LU10171# OR LU-10171# OR LU-10-171#	6
12	9 OR 10 OR 11	1202
13	8 AND 12	836
14	check duplicates: unique in s=13	831

Datenbankname: MEDLINE (ME60)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 05.09.2014
Zeitsegment: ME60 (Datenbestand von 1950 bis heute)
Filter: **Filter für RCT:** Wong, S.S./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: Journal of the Medical Library Association, 94. Jg., H. 4, S. 451-455. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
15	ME60	24086916
16	CT D DEPRESSIVE DISORDER#	79887
17	CT D DEPRESSIVE DISORDER#, MAJOR	18634
18	CT D DEPRESSION	75280
19	CT D MAJOR DEPRESSION	0
20	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	368145
21	20/TI OR 20/AB	303638
22	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 21	340449
23	CT=CITALOPRAM?	3594
24	CITALOPRAM?	5184
25	LU 10-171# OR LU 10171# OR LU10171# OR LU-10171# OR LU-10-171#	20
26	23 OR 24 OR 25	5189
27	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	370605
28	RANDOMIZED OR RANDOMISED	590179
29	CT=RANDOMIZED?	165931
30	PLACEBO	160356
31	CT=PLACEBO	34726
32	27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31	720991
33	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3916833
34	32 NOT 33	689646
35	22 AND 26 AND 34	831
36	check duplicates: unique in s=35; state=update	315

Datenbankname: EMBASE (EM74)

Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)

Datum der Suche: 05.09.2014

Zeitsegment: EM74 (Datenbestand von 1974 bis heute)

Filter: Filter für RCT: Wong, S.S./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: Journal of the Medical Library Association, 94. Jg., H. 4, S. 451-455. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
37	EM74	24971993
38	CT D DEPRESSION	316825
39	CT D MAJOR DEPRESSION	36782
40	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	507252
41	40/TI OR 40/AB	388436
42	38 OR 39 OR 41	503667
43	CT=CITALOPRAM?	17688
44	CITALOPRAM?	18061
45	LU 10-171# OR LU 10171# OR LU10171# OR LU-10171# OR LU-10-171#	61
46	43 OR 44 OR 45	18074
47	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	917089
48	PLACEBO?	333898
49	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	150965
50	47 OR 48 OR 49	1127959
51	42 AND 46 AND 50	2779
52	check duplicates: unique in s=51; state=update	2210

Aktualisierung am 01.12.2014

Datenbankname: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 01.12.2014
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	810321
2	CT D DEPRESSIVE DISORDER#	6745
3	CT D DEPRESSIVE DISORDER#, MAJOR	2120
4	CT D DEPRESSION	7737
5	CT D MAJOR DEPRESSION	604
6	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	35194
7	6/TI OR 6/AB	31978
8	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 7	34081
9	CT=CITALOPRAM?	912
10	CITALOPRAM?	1226
11	LU 10-171# OR LU 10171# OR LU10171# OR LU-10171# OR LU-10-171#	6

12	9 OR 10 OR 11	1226
13	8 AND 12	852
14	check duplicates: unique in s=13	847

Datenbankname: MEDLINE (ME60)

Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)

Datum der Suche: 01.12.2014

Zeitsegment: ME60 (Datenbestand von 1950 bis heute)

Release Date 05.09. – 01.12.2014

Filter: **Filter für RCT:** Wong, S.S./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: Journal of the Medical Library Association, 94. Jg., H. 4, S. 451-455. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
15	ME60	24320822
16	CT D DEPRESSIVE DISORDER#	80753
17	CT D DEPRESSIVE DISORDER#, MAJOR	19021
18	CT D DEPRESSION	76632
19	CT D MAJOR DEPRESSION	0
20	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	372560
21	20/TI OR 20/AB	307710
22	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 21	344782
23	CT=CITALOPRAM?	3640
24	CITALOPRAM?	5249
25	LU 10-171# OR LU 10171# OR LU10171# OR LU-10171# OR LU-10-171#	20
26	23 OR 24 OR 25	5254
27	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	375646
28	RANDOMIZED OR RANDOMISED	599983
29	CT=RANDOMIZED?	168085
30	PLACEBO	162358
31	CT=PLACEBO	34892
32	27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31	731949
33	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3943344
34	32 NOT 33	700182
35	22 AND 26 AND 34 AND RD=05.09.2014 TO 01.12.2014	81
36	check duplicates: unique in s=35; state=update	34

Datenbankname: EMBASE (EM74)/Embase Alert (EA08)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 01.12.2014
Zeitsegment: EM74/EA08 (Datenbestand von 1974 bis heute)
Release Date 05.09. – 01.12.2014

Filter: **Filter für RCT:** Wong, S.S./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: Journal of the Medical Library Association, 94. Jg., H. 4, S. 451-455. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
37	EM74;EA08	25372798
38	CT D DEPRESSION	321389
39	CT D MAJOR DEPRESSION	37606
40	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	516408
41	40/TI OR 40/AB	396027
42	38 OR 39 OR 41	512713
43	CT=CITALOPRAM?	17845
44	CITALOPRAM?	18240
45	LU 10-171# OR LU 10171# OR LU10171# OR LU-10171# OR LU-10-171#	61
46	43 OR 44 OR 45	18253
47	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	939880
48	PLACEBO?	338589
49	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	153175
50	47 OR 48 OR 49	1152761
51	42 AND 46 AND 50 AND RD=05.09.2014 TO 01.12.2014	30
52	check duplicates: unique in s=51; state=update	27

Aktualisierung am 03.02.2015

Datenbankname: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CTR93)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 03.02.2015
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	830326
2	CT D DEPRESSIVE DISORDER#	6759
3	CT D DEPRESSIVE DISORDER#, MAJOR	2120
4	CT D DEPRESSION	8018
5	CT D MAJOR DEPRESSION	756
6	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	36086
7	6/TI OR 6/AB	32807
8	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 7	34942
9	CT=CITALOPRAM?	931
10	CITALOPRAM?	1245
11	LU 10-171# OR LU 10171# OR LU10171# OR LU-10171# OR LU-10-171#	6
12	9 OR 10 OR 11	1245
13	8 AND 12	862
14	check duplicates: unique in s=13	856

Datenbankname: MEDLINE (ME60)

Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)

Datum der Suche: 03.02.2015

Zeitsegment: ME60 (Datenbestand von 1950 bis heute)

Release Date 01.12.2014 – 03.02.2015

Filter: **Filter für RCT:** Wong, S.S./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: Journal of the Medical Library Association, 94. Jg., H. 4, S. 451-455. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
15	ME60	24577307
16	CT D DEPRESSIVE DISORDER#	81646
17	CT D DEPRESSIVE DISORDER#, MAJOR	19417
18	CT D DEPRESSION	77952
19	CT D MAJOR DEPRESSION	0
20	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	377300
21	20/TI OR 20/AB	312124
22	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 21	349429
23	CT=CITALOPRAM?	3692
24	CITALOPRAM?	5319

25	LU 10-171# OR LU 10171# OR LU10171# OR LU-10171# OR LU-10-171#	20
26	23 OR 24 OR 25	5324
27	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	380877
28	RANDOMIZED OR RANDOMISED	609907
29	CT=RANDOMIZED?	170193
30	PLACEBO	164282
31	CT=PLACEBO	35106
32	27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31	742872
33	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3969916
34	32 NOT 33	710610
35	22 AND 26 AND 34 AND RD=01.12.2014 TO 03.02.2015	72
36	check duplicates: unique in s=35; state=update	42

Datenbankname: EMBASE (EM74)/Embase Alert (EA08)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 03.02.2015
Zeitsegment: EM74/EA08 (Datenbestand von 1974 bis heute)
Release Date 01.12.2014 – 03.02.2015

Filter: **Filter für RCT:** Wong, S.S./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: Journal of the Medical Library Association, 94. Jg., H. 4, S. 451-455. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
37	EM74;EA08	25556357
38	CT D DEPRESSION	324974
39	CT D MAJOR DEPRESSION	38313
40	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	521864
41	40/TI OR 40/AB	399924
42	38 OR 39 OR 41	518037
43	CT=CITALOPRAM?	17986
44	CITALOPRAM?	18395
45	LU 10-171# OR LU 10171# OR LU10171# OR LU-10171# OR LU-10-171#	61
46	43 OR 44 OR 45	18408
47	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	949258
48	PLACEBO?	341354
49	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	154257

50	47 OR 48 OR 49	1163494
51	42 AND 46 AND 50 AND RD=01.12.2014 TO 03.02.2015	35
52	check duplicates: unique in s=51; state=update	25

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	25.03.2015
Suchstrategie	Advanced Search: (depression OR depressive OR depressed OR MDD) [condition] AND (vortioxetine OR vortioxetin OR "LU AA21004" OR "LU-AA-21004" OR LUAA21004) [interventions]
Treffer	34

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	25.03.2015
Suchstrategie	Advanced Search: (depression OR depressive OR depressed OR MDD) [condition] AND (vortioxetine OR vortioxetin OR LU AA21004 OR LUAA21004 OR LU-AA-21004) [intervention]
Treffer	32

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	25.03.2015
Suchstrategie	Basic Search: (vortioxetine OR vortioxetin OR "LU AA21004" OR "LU-AA-21004" OR LUAA21004) AND (depression OR depressive OR depressed OR mdd).
Treffer	20

Studienregister	Pharmnet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	25.03.2015
Suchstrategie	vortioxetin? [Active substance] ODER vortioxetin? [Textfelder] ODER LU AA21004? [Active substance] ODER LU AA21004? [Textfelder] ODER LU-AA-21004? [Active substance] ODER LU-AA-21004? [Textfelder] ODER LUAA21004? [Active substance] ODER LUAA21004? [Textfelder]
Treffer	14

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	25.03.2015
Suchstrategie	Advanced Search: (depression OR depressive OR depressed OR MDD) [condition] AND (citalopram OR LU10171 OR "LU 10-171" OR "LU 10171") [interventions]
Treffer	302

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	25.03.2015
Suchstrategie	Advanced Search: (depression OR depressive OR depressed OR mdd) [condition] AND (citalopram OR LU10171 OR LU "10-171" OR "LU 10171") [intervention]
Treffer	104

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	25.03.2015
Suchstrategie	Basic Search: (citalopram OR LU10171 OR "LU 10171" OR "LU 10-171") AND (depression OR depressed OR depressive OR mdd)
Treffer	35

Studienregister	Pharmnet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-

	pruefungen/index.htm
Datum der Suche	25.03.2015
Suchstrategie	citalopram? [Active substance] OR LU10171? [Active substance] OR LU 10-171? [Active substance] OR LU 10171? [Active substance] OR citalopram? [Textfelder] OR LU10171? [Textfelder] OR LU 10-171? [Textfelder] OR LU 10171? [Textfelder]
Treffer	4

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Vortioxetin

Zitat Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1	Adell, A. (2010): Lu-AA21004, a multimodal serotonergic agent, for the potential treatment of depression and anxiety. [Review]. In: IDrugs: the investigational drugs journal 13. Jg., H. 12, S. 900-910.	A7
2	Alvarez, E./Perez, V./Artigas, F. (2014): Pharmacology and clinical potential of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder. In: Neuropsychiatric Disease and Treatment, 10. Jg., S. 1297-1307.	A7
3	Baldwin, D.S./Loft, H./Jacobsen, P.L./Florea, I. (2014): The efficacy of vortioxetine in treating patients with severe depression or with depression and high level of anxiety symptoms. In: European Neuropsychopharmacology, 24. Jg., S. 463-464.	A7
4	Baune, B.T./Renger, L. (2014): Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression - A systematic review. In: Psychiatry Research, 219. Jg., H. 1, S. 25-50.	A7
5	Berhan, A./Barker, A. (2014): Vortioxetine in the treatment of adult patients with major depressive disorder: A meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. In: BMC Psychiatry, 14. Jg., H. 1, S. 276.	A7
6	Citrome, L. (2014): Vortioxetine for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant - what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? In:	A7

	International journal of clinical practice, 68. Jg., H. 1, S. 60-82.	
7	Dubovsky, S.L. (2014): Pharmacokinetic evaluation of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder. In: Expert opinion on drug metabolism & toxicology, 10. Jg., H. 5, S. 759-766.	A7
8	Florea, I./Danchenko, N./Loft, H./Rive, B./Pendlebury, S./Abetz, L. (2013): The effect of vortioxetine (LU AA21004) on health-related quality of life (HRQOL) in patients with major depressive disorder (MDD). In: Value in Health, 16. Jg., H. 3, S. 65.	A7
9	Fu, J./Chen, Y. (2014): The efficacy and safety of 5mg/d Vortioxetine compared to placebo for major depressive disorder: A meta-analysis. In: Psychopharmacology, published online 29 May 2014	A7
10	Garnock-Jones, K.P. (2014): Vortioxetine: A review of its use in major depressive disorder. In: CNS Drugs, 28. Jg. H. 9, S. 855-874	A7
11	Gibb, A./Deeks, E.D. (2014): Vortioxetine: First global approval. In: Drugs, 74. Jg., H. 1, S. 135-145.	A7
12	Holmberg, M. (2014): Brintellix by H. Lundbeck A/S and Takeda Pharmaceuticals America, Inc. In: Pharmacy Times, 80. Jg., H. 8.	A7
13	Kasper, S. (2012): Review of current evidence for treatment of cognitive dysfunction of depression. In: International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 16. Jg., S. 11-12.	A7
14	Katona, C.L./Katona, C.P. (2014): New generation multi-modal antidepressants: Focus on vortioxetine for major depressive disorder. In: Neuropsychiatric Disease and Treatment, 10. Jg., S. 349-354.	A7
15	Lincoln, J./Wehler, C. (2014): Vortioxetine for major depressive disorder. In: Current Psychiatry, 13. Jg., H. 2, S. 67-70.	A7
16	Llorca, P.M./Lancon, C./Brignone, M./Rive, B./Salah, S./Francois, C. (2013): Relative efficacy and acceptability of vortioxetine versus marketed antidepressants. In: Value in Health, 16. Jg., H. 7, S. 543.	A7
17	Llorca, P.M./Lancon, C./Brignone, M./Rive, B./Salah, S./Ereshefsky, L./Francois, C. (2014): Relative efficacy and tolerability of vortioxetine versus selected antidepressants by indirect comparisons of similar clinical studies. In: Current medical research and opinion, 30. Jg., H. 12, S. 2589-2606.	A7

18	Mahableshwarkar, A./Jacobsen, P./Chen, Y./Serenko, M./Palo, W. (2014): The Safety and tolerability profile of vortioxetine in the treatment of patients with major depressive disorder aged 65 years and older. In: American Journal of Geriatric Psychiatry, 22. Jg., H. 3, S. 143-144.	A7
19	Messer, T./Goemann, C. (2014): Vortioxetin - Ein multimodales Antidepressivum Vortioxetine - A multimodal antidepressant. In: Psychopharmakotherapie, 21. Jg., H. 4, S. 142-149.	A7
20	Nutt, D. (2012): Potential clinical benefits of Multimodals in depression. In: International journal of neuropsychopharmacology, 15. Jg., S. 253.	A7
21	Pae, C.U./Wang, S.M./Han, C./Lee, S.J./Patkar, A.A./Masand, P.S./Serretti, A. (2014): Vortioxetine: a meta-analysis of 12 short-term, randomized, placebo-controlled clinical trials for the treatment of major depressive disorder. In: Journal of psychiatry and neuroscience : JPN, 39. Jg., H. 6, S. 140120.	A7
22	Pearce, E.F./Murphy, J.A. (2014): Vortioxetine for the Treatment of Depression. In: Annals of Pharmacotherapy, 48. Jg., H. 6, S. 758-765.	A7
23	Sanchez, C./Asin, K.E./Artigas, F. (2014): Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data. In: Pharmacology & therapeutics, http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.07.001	A7
24	Thase, M.E./Mahableshwarkar, A./Dragheim, M. (2013): The efficacy of vortioxetine vs placebo in the treatment of adults with major depressive disorder: Patient level data from 10 short-term studies and a meta-analysis. In: Neuropsychopharmacology, 38. Jg., S. 363-364.	A7
25	Vieta, E./Loft, H./Mahableshwarkar, A.R./Florea, I. (2014): The efficacy of vortioxetine in the treatment of patients with major depressive disorder (MDD) in short-term placebo-controlled studies: A meta-analysis of 11 studies. In: European Neuropsychopharmacology, 24. Jg., S. 465-466.	A7

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Citalopram

Zitat Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1	(1986): Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. Danish University Antidepressant Group. In: Psychopharmacology, 90. Jg., H. 1, S. 131-138.	A3
2	(2005): „State-of-the-Art“-Konferenz 2005: „Innovation und Wandel in der antidepressiven Therapie in Deutschland“. Optionen für einen therapeutischen Mehrwert nutzen. Make use of options for an added therapeutic value. State of the art conference 2005: Innovation and changes in antidepressive therapy in Germany. In: Nervenheilkunde, 24. Jg., H. 7 SUPPL., S. 1-8.	A7
3	(2007): SSRIs show clinical improvement on depression. In: Australian Journal of Pharmacy, 88. Jg., H. 1053, S. 60.	A7
4	(2007): SSRIs show early clinical improvement in depression. In: Australian Journal of Pharmacy, 88. Jg., H. 1049, S. 86	A7
5	Adli, M./Baethge, C./Heinz, A./Langlitz, N./Bauer, M. (2005): Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. In: European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 255. Jg., H. 6, S. 387-400.	A7
6	Advokat, C.D. (2012): Antidepressants: Update on benefits and risks. In: Current Psychopharmacology, 1. Jg., H.3, S. 203-213.	A7
7	Agren, H./Leinonen, E./Skarstein, J./Behke, K./Helsdingen, J. T. (1999): Efficacy and tolerability of mirtazapine vs citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. In: European neuropsychopharmacology 9. Jg., Heft 5, S. 228.	A3
8	Agren, H./Skarstein, J./Behke, K./Schutte, A. J./Leinonen, E. (1999): Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram in major depression: a double-blind, randomized study. 152nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association. 1999 May 15-20,	A3

	Washington D C, 476.	
9	Ahlfors, U.G./Elovaara, S./Harma, P./Suoniemi, I./Heikkila, L./Nummi, K./Vartiainen, A./Vartiainen, H./Tamminen, T./Elgen, K./Sundman, K. (1988): Clinical multicentre study of citalopram compared double-blindly with mianserin in depressed patients in Finland. In: Nordic Journal of Psychiatry - Nordisk Psykiatrisk Tidsskrift, 42. Jg. H. 3, S. 201-210.	A3
10	Ali, M.K. /Lam, R.W. (2011): Comparative efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder. In: Neuropsychiatric disease and treatment, 7. Jg., H. 1, S. 39-49.	A7
11	Alkhafaji, A.A./Trinquart, L./Baron, G./Desvarieux, M./Ravaud, P. (2012): Impact of evergreening on patients and health insurance: a meta analysis and reimbursement cost analysis of citalopram/escitalopram antidepressants. In: BMC medicine, 10. Jg., S. 142.	A7
12	Anderson, I.M./Tomenson, B.M. (1994): The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression: A meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. In: Journal of Psychopharmacology, 8. Jg., H. 4, S. 238-249.	A7
13	Anderson, I.M. (1998): SSRIS versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: A meta- analysis of efficacy and tolerability. In: Depression and anxiety, 7. Jg., H. SUPPL. 1, S. 11-17.	A7
14	Anderson, I.M. (2000): Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: A meta-analysis of efficacy and tolerability. In: Journal of affective disorders, 58. Jg., H. 1, S. 19-36.	A7
15	Anon. (1995): Citalopram a double-blind parallel group comparison with placebo in depressed outpatients. Unpublished.	NL
16	Anstey, K./Brodaty, H. (1995): Antidepressants and the elderly: Double-blind trials 1987-1992. In: International journal of geriatric psychiatry, 10. Jg., H. 4, S. 265-279.	A7
17	Apler, A. (2011): Citalopram for major depressive disorder in adults: a systematic review and meta-analysis of published placebo-controlled trials. In: BMJ open, 1. Jg., H. 2, S. 000106.	A7
18	Arroll, B./MacGillivray, S./Ogston, S./Reid, I./Sullivan, F./Williams, B./Crombie, I./ (2005): Efficacy and tolerability of tricyclic	A7

	antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: A meta-analysis. In: Annals of family medicine, 3. Jg., H. 5, S. 449-456.	
19	Arroll, B./Elley, C.R./Fishman, T./Goodyear-Smith, F.A./Kenealy, T./Blashki, G./Kerse, N./MacGillivray, S. (2009): Antidepressants versus placebo for depression in primary care. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, H. 3	A7
20	Auquier, P./Robitail, S./Llorca, P.-M./Rive, B. (2003): Comparison of escitalopram and citalopram efficacy: A meta-analysis. In: International journal of psychiatry in clinical practice, 7. Jg., H. 4, S. 259-268.	A7
21	Baghai, T.C./Volz, H.-P./Möller, H.-J. (2006): Drug treatment of depression in the 2000s: An overview of achievements in the last 10 years and future possibilities. In: World journal of biological psychiatry, 7. Jg., H. 4, S. 198-222.	A7
22	Baghai, T.C./Blier, P./Baldwin, D.S./Bauer, M./Goodwin, G.M./Fountoulakis, K.N./Kasper, S./Leonard, B.E./Malt, U.F./Stein, D./Versiani, M./Möller, H.-J. (2011): General and comparative efficacy and effectiveness of antidepressants in the acute treatment of depressive disorders: A report by the WPA section of pharmacopsychiatry. In: European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 261. Jg., H. SUPPL. 3, S. 207-245.	A7
23	Bailer, U./Aschauer, H.N./Kasper, S. (2001): Wirksamkeit von Antidepressiva bei der Behandlung von schweren Depressionen Efficacy of antidepressants in the treatment of severe depression. In: Neuropsychiatrie, 15. Jg., H. 2, S. 57-65.	A7
24	Bakish, D. (1999): Venlafaxine versus SSRI therapy for major depression. Results of comparative efficacy trials. In: Postgraduate medicine, 106. Jg., H. 6 Suppl, S. 24-30.	A7
25	Baldwin, R.C. (2010): Preventing late-life depression: A clinical update. In: International Psychogeriatrics, 22. Jg., H. 8, S. 1216-1224.	A7
26	Barbui, C./Hotopf, M. (2001): Amitriptyline v. the rest: Still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials. In: British journal of psychiatry, 178. Jg., H. FEB., S. 129-144.	A7
27	Bartels, S.J./Dums, A.R./Oxman, T.E./Schneider, L.S./Arean, A.P. (2004): Antidepressant treatment of depression in primary care: A meta-analysis. In: Journal of clinical psychiatry, 65. Jg., H. 12, S. 1677-1683.	A7

	P.A./Alexopoulos, G.S./Jeste, D.V. (2003): Evidence-based practices in geriatric mental health care: An overview of systematic reviews and meta-analyses. In: Psychiatric Clinics of North America, 26. Jg., H. 4, S. 971-990.	
28	<p>Bauer, M./Bschor, T./Pfennig, A./Whybrow, P.C./Angst, J./Versiani, M./Möller, H.-J./Kasper, S./Allain, H./Anderson, I./Ayuso-Gutierrez, J.L./Baldwin, D./Bech, P./Benkert, O./Berk, M./Bitter, I./Bourgeois, M.L./Burrows, G./Cassano, G./Cetkovich-Bakmas, M./Cookson, J.C./Da Costa, D./Gheorghe, M.D./Heinze, G./Higuchi, T./Hirschfeld, R.M.A./Höschl, C./Holsboer-Trachsler, E./Kang, R.-H./Katona, C./Keller, M.B./Kostukova, E./Kulhara, P./Kupfer, D.J./Lecrubier, Y./Leonard, B./Licht, R.W./Lim, S.-W./Lingjaerde, O./Lublin, H./Mendlewicz, J./Mitchell, P./Paik, J.-W./Yong, C.P./Paykel, E.S./Puzynski, S./Rush, A.J./Rybakowski, J.K./Schweitzer, I./Tylee, A./Unützer, J./Vestergaard, P./Vieta, E./Yamada, K. (2008): Biologische Behandlung unipolarer depressiver Störungen in der allgemeinärztlichen Versorgung: Leitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)</p> <p>Biological treatment of unipolar depressive disorders in the general practitioner's medical care: Guidelines of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). In: Psychopharmakotherapie, 15. Jg., H. 6, S. 239-264.</p>	A7
29	Bauer, M./Tharmanathan, P./Volz, H.P./Moeller, H.J./Freemantle, N. (2009): The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression: a meta-analysis. In: European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 259. Jg., H. 3, S. 172-185.	A7
30	Bauer, M./Pfennig, A./Severus, E./Whybrow, P.C./Angst, J./Möller, H.-J./Adli, M./Benkert, O./Bschor, T./Tadic, A./Holsboer-Trachsler, E./Anderson, I./Baldwin, D./Cookson, J.C./Grunze, H./Katona, C./Paykel, E.S./Tylee, A./Ayuso-Gutierrez, J.L./Vieta, E./Bech, P./Licht, R.W./Lublin, H./Vestergaard, P./Berk, M./Burrows, G./Mitchell, P.B./Schweitzer, I./Bitter, I./Cassano, G./Cetkovich-Bakmas, M./Da Costa, D./Gheorghe, M.D./Heinze, G./Higuchi, T./Hirschfeld, R.M.A./Keller, M.B./Kupfer, D.J./Rush, A.J./Unützer, J./Höschl, C./Kang, R.-H./Lee, M.-S./Lim, S.-W./Paik, J.-W./Park, Y.C./Kasper, S./Kirli, S./Yazici, A./Kostukova, E./Kulhara, P./Leonard, B./Lingjaerde, O./Liu, C.-Y./Mendlewicz, J./Puzynski, S./Rybakowski, J.K./Yamada, K./Lee, M.-S./Lim, S.-W./Paik, J.-W./Park, Y.C./Kasper, S./Kirli, S./Yazici, A./Kostukova, E./Kulhara,	A7

	P./Leonard, B./Lingjaerde, O./Liu, C.-Y./Mendlewicz, J./Puzynski, S./Rybakowski, J.K./Yamada, K. (2013): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. In: World journal of biological psychiatry, 14. Jg., H. 5, S. 334-385.	
31	Bech, P./Cialdella, P. (1992): Citalopram in depression--meta-analysis of intended and unintended effects. In: International clinical psychopharmacology, 6 Suppl 5. Jg., S. 45-54.	A7
32	Berney, P. (2005): Dose-response relationship of recent antidepressants in the short-term treatment of depression. In: Dialogues in Clinical Neuroscience, 7. Jg., H. 3, S. 249-262.	A7
33	Bezchlibnyk-Butler, K./Aleksic, I./Kennedy, S.H. (2000): Citalopram--a review of pharmacological and clinical effects. In: Journal of psychiatry & neuroscience: JPN, 25. Jg., H. 3, S. 241-254.	A7
34	Bleakley, S. (2009): Review of choice and use of antidepressants. In: Progress in Neurology and Psychiatry, 13. Jg., H. 1, S. 14-20.	A7
35	Bollini, P./Pampallona, S./Tibaldi, G./Kupelnick, B./Munizza, C. (1999): Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. In: British journal of psychiatry, 174. Jg., H. APR., S. 297-303.	A7
36	Bougerol, T./Scotto, J. C./Patris, M./Strub, N./Lemming, O./Höpfner Petersen, H. E. (1997): Citalopram and fluoxetine in major depression: comparison of two clinical trials in a psychiatrist setting and in general practice. In: Clinical drug investigation, 14. Jg. H. 2, S. 77-89.	A5
37	Bowden, C. L. (1998): Citalopram versus imipramine in the treatment of inpatient depression - results from a double-blind, placebo-controlled trial. 151st Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Toronto, Ontario, Canada.30th May 4th June 1998.	A1
38	Bradley, A.J./Lenox-Smith, A.J. (2013): Does adding noradrenaline reuptake inhibition to selective serotonin reuptake inhibition improve efficacy in patients with depression? A systematic review of meta-analyses and large randomised pragmatic trials. In: Journal of Psychopharmacology, 27. Jg., H. 8, S. 740-758.	A7

39	Burt, T./Lane, R.M. (2001): Forced titration as a confound in an SSRI comparator study of sertraline versus citalopram in the treatment of major depressive disorder [1] (multiple letters). In: Biological psychiatry, 50. Jg., H. 1, S. 66-68.	A7
40	Cameron, I.M./Reid, I.C./Macgillivray, S.A. (2014): Efficacy and tolerability of antidepressants for sub-threshold depression and for mild major depressive disorder. In: Journal of affective disorders, 166. Jg., S. 48-58.	A7
41	Cao, Z.-H./Cao, H.-Y./Qin, L. /Xu, G.-L. (2013): Meta-analysis on effectiveness and safety of escitalopram and citalopram in treatment of depression. In: Journal of Jilin University Medicine Edition, 39. Jg., H. 6, S. 1228-1232.	A7
42	Carman, J. S. (2002). Double-blind parallel comparison of citalopram, imipramine and placebo in patients with major depression or bipolar disorder, depressed. Unpublished.	A1
43	Chakravarti, S. K. (2002): Double-blind comparison of citalopram versus amitriptyline in the treatment of depressive illness in Great Britain. Unpublished.	A3
44	Cipriani, A./Geddes, J.R./Furukawa, T.A./Barbui, C. (2007): Metareview on short-term effectiveness and safety of antidepressants for depression: An evidence-based approach to inform clinical practice. In: Canadian Journal of Psychiatry, 52. Jg., H. 9, S. 553-562.	A7
45	Cipriani, A./Furukawa, T.A./Salanti, G./Geddes, J.R./Higgins, J.P./Churchill, R./Watanabe, N./Nakagawa, A./Omori, I.M./McGuire, H./Tansella, M./Barbui, C. (2009): Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. In: Lancet, 373. Jg., H. 9665, S. 746-758.	A7
46	Cipriani, A./Purgato, M./Furukawa, T.A./Trespidi, C./Imperadore, G./Signoretti, A./Churchill, R./Watanabe, N./Barbui, C. (2012): Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. In: The Cochrane database of systematic reviews, 7. Jg., S. 006534.	A7
47	Deakin, J. F. W. (2002): A double-blind, controlled phase III of citalopram versus placebo in the treatment of depressive illness. Unpublished.	A6
48	Du, C./Che, L. (2004): Efficacy analysis of citalopram and amitriptyline in the treatment of depression. In: Chinese Journal of	A3

	Health Psychology. 12. Jg., H. 6, S. 424.	
49	Dunlop, B.W./Aaron, M.H. (2010): Response to treatment with placebo, medication or psychotherapy in severe non-psychotic major depressive disorder. In: Current Psychiatry Reviews, 6. Jg., H. 1, S. 28-45.	A7
50	Eyding, D./Lelgemann, M./Grouven, U./Härter, M./Kromp, M./Kaiser, T./Kerekes, M.F./Gerken, M./Wieseler, B. (2010): Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. In: BMJ (Clinical research ed.), 341. Jg., S. 4737.	A7
51	Fabre, L./Kiev, A./Mendels, J. (1987): Report on clinical trial No. Lu 10-171, 85 A. A double-blind parallel comparison of Citalopram and placebo in outpatients with major depression or bipolar disorder, depressed. Part 1. H.Lundbeck A/S Report No. 54/831, 1987.	A6
52	Favre, P. (2012): Efficacite clinique et obtention d'une remission complete dans la depression: interet de l'escitalopram [Clinical efficacy and achievement of a complete remission in depression: increasing interest in treatment with escitalopram]. In: L'Encephale, 38. Jg., H. 1, S. 86-96.	A7
53	Feighner, J.P. (1999): Citalopram: A new selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of depression. In: Today's Therapeutic Trends, 17. Jg., H. 3, S. 257-272.	A7
54	Flicker, C./Gottfries, C. G. (1998): Citalopram treatment of depression in elderly patients with or without dementia: results of a placebo-controlled study. In: Proceedings of the 11th Annual Meeting of the American Association for Geriatric Psychiatry; 1998 Mar 8-11, San Diego, California .	A1
55	Freeman, M.P./Mischoulon, D./Tedeschini, E./Goodness, T./Cohen, L.S./Fava, M./Papakostas, G.I. (2010): Complementary and alternative medicine for major depressive disorder: A meta-analysis of patient characteristics, placebo-response rates, and treatment outcomes relative to standard antidepressants. In: Journal of clinical psychiatry, 71. Jg., H. 6, S. 682-688.	A7
56	Fu, R. /Zhu, C. (2006): Comparison of citalopram and amitriptyline in treatment of depression. In: Medical Journal of Chinese People's	A3

	Armed Police Forces, 17. Jg., H.4, S. 250-251.	
57	Gao, B./Yue, S./Liu, J. (2005): Study on citalopram in the treatment of aged depression. In: Practical Geriatrics, 19. Jg., H. 1, S. 42-43.	A3
58	Garrett, D./Vaughn, A./Miller, S. (2012): Citalopram: A meta-analysis comparing efficacy, dosing and titration. In: Journal of Pharmacy Practice, 25. Jg., H. 2, S. 276-277.	A7
59	Gerson, S./Belin, T.R./Kaufman, A./Mintz, J./Jarvik, L. (1999): Pharmacological and psychological treatments for depressed older patients: A meta-analysis and overview of recent findings. In: Harvard Review of Psychiatry, 7. Jg., H. 1, S. 1-28.	A7
60	Gong, C./Xu, H./Xiang, D./Zhou, X. (2005): Comparative study on depression treated by citalopram or mirtazapine. In: Journal of Clinical Psychological Medicine, 15. Jg. H. 3, S. 154-155.	A3
61	Gorman, J. M./Korotzer, A./Su, G. (2002): Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: Pooled analysis of placebo-controlled trials. In: CNS spectrums 7. Jg., H. 4 (Suppl 1), S. 40-44.	A5
62	Gottfries, C.G./Karlsson, I./Nyth, A.L. (1992): Treatment of depression in elderly patients with and without dementia disorders. In: International clinical psychopharmacology, 6 Suppl. 5. Jg., S. 55-64.	A1
63	Gottfries, C.G. (1996): Scandinavian experience with citalopram in the elderly. In: International clinical psychopharmacology, 11. Jg., H. SUPPL. 1, S. 41-44.	A7
64	Gunnell, D./Saperia, J./Ashby, D. (2005): Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: Meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. In: British Medical Journal, 330. Jg., H. 7488, S. 385-388.	A7
65	Hammad, T.A./Laughren, T.P./Racoosin, J.A. (2006): Suicide rates in short-term randomized controlled trials of newer antidepressants. In: Journal of clinical psychopharmacology, 26. Jg., H. 2, S. 203-207.	A7
66	Hansen, J. (1984): Report on clinical trial No. Lu 10-171, 79-01. A controlled clinical study of Citalopram and Nortriptyline in patients with depressive illness. H. Lundbeck A/S Report No. 1/831, 1984.	A3

67	Hansen, J. (2002): A clinical study of citalopram and nortriptyline in patients with depressive illness. Unpublished.	A3
68	Hansen, R.A./Gartlehner, G./Lohr, K.N./Gaynes, B.N./Carey, T.S./ (2005): Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. In: Annals of internal medicine, 143. Jg., H. 6, S. 415-426.	A7
69	Hansen, R.A./Moore, C.G./Dusetzina, S.B./Leinwand, B.I./Gartlehner, G./Gaynes, B.N. (2009): Controlling for drug dose in systematic review and meta-analysis: A case study of the effect of antidepressant dose. In: Medical Decision Making, 29. Jg., H. 1, S. 91-103.	A7
70	Hegerl, U./Allgaier, A.-K./Henkel, V./Mergl, R. (2012): Can effects of antidepressants in patients with mild depression be considered as clinically significant? In: Journal of affective disorders, 138. Jg., H. 3, S. 183-191.	A7
71	Herrington, R. N./ Worrall, E. P. (1987): Report on clinical trial No. 82-05. A controlled, clinical comparison of Citalopram and placebo in depressed patients. H.Lundbeck A/C Report No. 52/831.	A3
72	Herrington, R. N. (2002): A controlled clinical comparison of citalopram and placebo in depressed patients. Unpublished.	A3
73	Hirschfeld, R.M.A. (1999): Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: Comparison with TCAs. In: Journal of clinical psychiatry, 60. Jg., H. 5, S. 326-335.	A7
74	Huang, J./Sun, Z. (2006): A control study of citalopram and fluoxetine in first-episode senile depression. In: Journal of Clinical Psychosomatic Diseases, Jg. 12, H. 3, S. 175-176.	A3
75	Huang, K. (2006): Contrast study of citalopram and fluoxetine in treatment of depression. In: Modern Medicine and Health, Jg. 20, H. 10, S. 1456-1457.	A3
76	Huang, P./Li, Z./Wang, C. (2004): A clinical controlled study of citalopram and fluoxetine in the treatment of depression. In: Journal of Clinical Psychological Medicine, Jg. 14, H. 6, S. 364-365.	A3
77	Iovieno, N./Tedeschini, E./Levkovitz, Y./Ameral, V.E./Papakostas, G.I. (2012): Does the frequency of follow-up assessments affect clinical trial outcome? A meta-analysis and meta-regression of	A7

	placebo-controlled randomized trials. In: International journal of neuropsychopharmacology, 15. Jg., H. 3, S. 289-296.	
78	Johnson, D.A.W. (1987): Report on clinical trial No. Lu 10-171, 83-01. A controlled, clinical comparison of Citalopram and Imipramine in depressed patients. H. Lundbeck A/S Report No. 42/831, 1987.	A3
79	Johnson, D. A. (2002): A controlled, clinical comparison of citalopram and imipramine in depressed patients. Unpublished.	A3
80	Kasper, S./Höflich, G./Scholl, H.-P./Möller, H.-J. (1994): Safety and antidepressant efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors. In: Human psychopharmacology, 9. Jg., H. 1, S. 1-12.	A7
81	Kaymaz, N./Van Os, J./Loonen, A.J.M./Nolen, W.A. (2008): Evidence that patients with single versus recurrent depressive episodes are differentially sensitive to treatment discontinuation: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. In: Journal of clinical psychiatry, 69. Jg., H. 9, S. 1423-1436.	A7
82	Keller, M.B. (2000): Citalopram therapy for depression: a review of 10 years of European experience and data from U.S. clinical trials. In: The Journal of clinical psychiatry, 61. Jg., H. 12, S. 896-908.	A7
83	Khan, A. /Khan, S.R. /Leventhal, R.M. /Brown, W.A. (2001): Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: a replication analysis of the Food and Drug Administration Database. In: International journal of neuropsychopharmacology, 4. Jg., H. 2, S. 113-118.	A7
84	Kirsch, I./Deacon, B.J./Huedo-Medina, T.B./Scoboria, A./Moore, T.J./Johnson, B.T. (2008): Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the food and drug administration. In: PLoS Medicine, 5. Jg., H. 2, S. 0260-0268.	A7
85	Kok, R.M./Nolen, W.A./Heeren, T.J. (2012): Efficacy of treatment in older depressed patients: A systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. In: Journal of affective disorders, 141. Jg., H. 2-3, S. 103-115.	A7
86	Lader, M./Andersen, H.F./Baekdal, T. (2005): The effect of escitalopram on sleep problems in depressed patients. In: Human psychopharmacology, 20. Jg., H. 5, S. 349-354.	A7
87	Lalit, V./Appaya, P.M./Hegde, R. P./Mital, A. K./Mittal, S./Nagpal,	A3

	R. (2004): Escitalopram Versus Citalopram And Sertraline: A Double-Blind Controlled, Multi-Centric Trial In Indian Patients With Unipolar Major Depression. In: Indian journal of psychiatry 46. Jg., H.4, S. 333-341.	
88	Lancon, C./Verpillat, P./Annemans, L./Despiegel, N./Francois, C. (2007): Escitalopram in major depressive disorder: clinical benefits and cost effectiveness versus citalopram. In: International journal of psychiatry in clinical practice, 11. Jg., H. 1, S. 44-52.	A7
89	Lee, S./Walker, J.R./Jakul, L./Sexton, K. (2004): Does elimination of placebo responders in a placebo run-in increase the treatment effect in randomized clinical trials? A meta-analytic evaluation. In: Depression and anxiety, 19. Jg., H. 1, S. 10-19.	A7
90	Lepola, U./Wade, A./Andersen, H.F. (2004): Do equivalent doses of escitalopram and citalopram have similar efficacy? A pooled analysis of two positive placebo-controlled studies in major depressive disorder. In: International clinical psychopharmacology, 19. Jg., H. 3, S. 149-155.	A5
91	Li, D./Yu, J./Pang, Y. (2005): Comparative study of citalopram and venlafaxine in the treatment of depression. In: Journal of Clinical Psychological Medicine, 15. Jg., H.3, S. 158-159.	A3
92	Li, D./Wang, C./Yu, J. (2006): A comparative study of citalopram and paroxetine in the treatment of depression. In: Medical Journal of Chinese People Health, 18. Jg., H. 6, S. 460-461.	A3
93	Li, X./Sun, L./Li, Z. (2005): A comparative study of the efficacy of citalopram in the treatment of depression. In: Sichuan Mental Health, 18. Jg., H. 4, S. 214-216.	A3
94	Li, Z./Zeng, Z./Liu, Q. (2004): Clinical controlled study of citalopram versus amitriptyline in treatment of depressive disorder. In: Sichuan Mental Health, 17. Jg., H. 2, S. 76-78.	A3
95	Liang, C./Liu, L./Zhang, X. (2005): A comparative study of citalopram and fluoxetine in the treatment of depression. In: Shandong Archives of Psychiatry, 18. Jg., H. 2, S. 82-83.	A3
96	Liang, K./Fan, X. (2006): Comparative study of citalopram and mianserin in the treatment of senile depression. In: Journal of Clinical Psychological Medicine, 16. Jg., H. 1, S. 32-33.	A3

97	Lin, J./Huang, Y./Chen, G./Lin, Z./Zhu, G. (2001): Comparison of citalopram and amitriptyline in treatment of depression. In: Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies, 20. Jg., H. 5, S. 351-354.	A3
98	Liu, H./Du, H./Liu, Y./Li, H. (2006): Study of citalopram in treatment of patients with senile depression. In: Journal of Clinical Psychological Medicine 16. Jg., H. 2, S. 88-89.	A3
99	Lu, G. H./Fei, J. F./Lu, S. L. (2008): Control study on citalopram and doxepin for depressive disorder. In: Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine [Xian Dai Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi], 17. Jg., H. 1, S. 55-56.	A3
100	Ma, Z./Zheng, Z./Zhuang, X. (2004): A comparative study of citalopram and amitriptyline in the treatment of depression. In: Shandong Archives of Psychiatry 17. Jg., H. 2, S. 79-81.	NL
101	Ma, C. (2007) [Compared research of Xiaoyao Pill and citalopram for depression]. In: Health Vocational Education [wei Sheng Zhi Ye Jiao Yu], 25. Jg., H. 1, S. 139-140.	A3
102	Machado, M./Iskedjian, M./Ruiz, I./Einarson, T.R. (2006): Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: A meta-analysis of head-to-head trials. In: Current medical research and opinion, 22. Jg., H. 9, S. 1825-1837.	A7
103	Maksinczyk. (1997): Double-blind, multicentre, phase III study to compare the efficacy, safety and tolerability of citalopram and amitriptyline in elderly depressed patients in general practice. In: National Research Register.	NL
104	Mallinckrodt, C.H./Meyers, A.L./Prakash, A./Faries, D.E./Detke, M.J. (2007): Simple options for improving signal detection in antidepressant clinical trials. In: Psychopharmacology bulletin, 40. Jg., H. 2, S. 101-114.	A7
105	Man, C. /Li, C./Gong, D./Xu, J./Fan, Y. (2014): Meta-analysis of Chinese herbal Xiaoyao formula as an adjuvant treatment in relieving depression in Chinese patients. In: Complementary Therapies in Medicine, 22. Jg., H. 2, S. 362-370.	A7
106	Melander, H./Salmonson, T./Abadie, E./van Zwieten-Boot, B. (2008): A regulatory Apologia - A review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. In:	A7

	European neuropsychopharmacology, 18. Jg., H. 9, S. 623-627.	
107	Mendels, J./Fabre, L./Kiev, A. (1990): A double-blind parallel comparison of citalopram and placebo in out-patients with major depression or bipolar disorder, depressed. 143rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 1996 May 12-17; New York, NY. 1990.	NL
108	Mendels, J./Kiev, A./Fabre, L.F.A./Schwartz, G. (1997): Citalopram in the Treatment of Moderate to Severe Depression CONFERENCE ABSTRACT. 150th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. San Diego, California, USA.17-22 May, 1997.	A6
109	Mendels, J./Kiev, A./Fabre, L.F. (1999): Double-blind comparison of citalopram and placebo in depressed outpatients with melancholia. In: Depression and anxiety, 9. Jg., H. 2, S. 54-60.	A1
110	Mills, E.J./Kanters, S./Keohane, D./Thorlund, K. (2014): Comparative efficacy and safety of antidepressant use among elderly patients-a network meta-analysis. In: Journal of the American Geriatrics Society, 62. Jg., S. 38-39.	A7
111	Milne, R.J./Goa, K.L. (1991): Citalopram. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depressive illness. In: Drugs, 41. Jg., H. 3, S. 450-477.	A7
112	Montgomery, S.A./Pedersen, V./Tanghøj, P./Rasmussen, C./Rioux, P. (1994): The optimal dosing regimen for citalopram--a meta-analysis of nine placebo-controlled studies. In: International clinical psychopharmacology, 9 Suppl 1. Jg., S. 35-40.	A7
113	Montgomery, S.A. (1995): Selecting the optimum therapeutic dose of serotonin reuptake inhibitors: studies with citalopram. In: International clinical psychopharmacology, 10 Suppl 1. Jg., S. 23-27.	A7
114	Montgomery, S.A./Djäv, L. (1996): The antidepressant efficacy of citalopram. In: International clinical psychopharmacology, 11 Suppl 1. Jg., S. 29-33.	A7
115	Mukai, Y./Tampi, R.R. (2009): Treatment of depression in the elderly: A review of the recent literature on the efficacy of single-versus dual-action antidepressants. In: Clinical therapeutics, 31. Jg., H. 5, S. 945-961.	A7
116	Mulrow, C.D./Williams, J.W., Jr./Chiquette, E./Aguilar,	A7

	C./Hitchcock-Noel, P./Lee, S./Cornell, J./Stamm, K. (2000): Efficacy of newer medications for treating depression in primary care patients. In: American Journal of Medicine, 108. Jg., H. 1, S. 54-64.	
117	Nelson, J.C./Delucchi, K.L./Schneider, L.S. (2013): Moderators of outcome in late-life depression: A patient-level meta-analysis. In: American journal of psychiatry, 170. Jg., H. 6, S. 651-659.	A7
118	Nyth, A.L./Gottfries, C.G./Lyby, K./Smedegaard-Andersen, L./Gylding-Sabroe, J./Kristensen, M./Refsum, H.E./Ofsti, E./Eriksson, S./Syversen, S. (1992): A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. In: Acta psychiatrica Scandinavica, 86. Jg., H. 2, S. 138-145.	A1
119	Overo, K. (1997): Citalopram Versus Amitriptyline in Depressed Elderly CONFERENCE ABSTRACT. 150th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. San Diego, California, USA.17-22 May, 1997.	A3
120	Papakostas, G.I./Fava, M. (2009): Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD. In: European neuropsychopharmacology, 19. Jg., H. 1, S. 34-40.	A7
121	Papakostas, G.I./Charles, D./Fava, M. (2007): Are typical starting doses of the selective serotonin reuptake inhibitors sub-optimal? A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies in major depressive disorder. In: The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry, 11. Jg., H. 2 Pt 2, S. 300-307.	A7
122	Parker, N.G./Brown, C.S. (2000): Citalopram in the treatment of depression. In: The Annals of pharmacotherapy, 34. Jg., H. 6, S. 761-771.	A7
123	Petrovic, M. /De Paepe, P./Van Bortel, L. (2005): Pharmacotherapy of depression in old age. In: Acta clinica Belgica, 60. Jg., H. 3, S. 150-156.	A7
124	Pollock, B.G. (2001): Citalopram: A comprehensive review. In: Expert opinion on pharmacotherapy, 2. Jg., H. 4, S. 681-698.	A7
125	Posternak, M.A./Zimmerman, M. (2005): Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. In: Journal of clinical	A7

	psychiatry, 66. Jg., H. 2, S. 148-158.	
126	Purgato, M. /Cipriani, A. /Barbui, C. (2012): Randomized trials published in Chinese or Western journals: comparative empirical analysis. In: Journal of clinical psychopharmacology, 32. Jg., H. 3, S. 354-361.	A7
127	Qiao, J./Yu, J./Hao, Z. (2005): Comparative study of citalopram and paroxetine in treatment of depression. In: Journal of Clinical Psychological Medicine, 15. Jg., H. 5, S. 281-282.	A3
128	Rahimi, R./Nikfar, S./Abdollahi, M. (2009): Efficacy and tolerability of Hypericum perforatum in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis. In: Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry, 33. Jg., H. 1, S. 118-127.	A7
129	Ramsberg, J. /Asseburg, C. /Henriksson, M. (2012): Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. In: PloS one, 7. Jg., H. 8, S. 42003.	A7
130	Rapaport, M.H./Nierenberg, A.A./Howland, R. /Dording, C./Schettler, P.J./Mischoulon, D. (2011): The treatment of minor depression with St. John's Wort or citalopram: failure to show benefit over placebo. In: Journal of psychiatric research, 45. Jg., H. 7, S. 931-941.	A1
131	Rasmussen, S. /Bech, P. (1992): Citalopram in the treatment of depression in specialist practice. Morning versus evening administration. In: Clinical neuropharmacology 15. Jg., H.1 (Pt B), S. 529.	A5
132	Ren, Y. (2006): Controlled study of citalopram and sertraline the treatment of depression. In: Medical Journal of Chinese People Health 18. Jg., H. 7, S. 580-581.	NL
133	Rief, W./Nestoriuc, Y./Von Lilienfeld-Toal, A./Dogan, I./Schreiber, F./Hofmann, S.G./Barsky, A.J./Avorn, J. (2009): Differences in adverse effect reporting in placebo groups in SSRI and tricyclic antidepressant trials: A systematic review and meta-analysis. In: Drug Safety, 32. Jg., H. 11, S. 1041-1056.	A7
134	Rocha, F.L./Fuzikawa, C./Riera, R./Hara, C. (2012): Combination of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: A	A7

	systematic review and meta-analysis. In: Journal of clinical psychopharmacology, 32. Jg., H. 2, S. 278-281.	
135	Roose, S.P./Schatzberg, A.F. (2005): The efficacy of antidepressants in the treatment of late-life depression. In: Journal of clinical psychopharmacology, 25. Jg., H. 4 SUPPL. 1, S. 1-7.	A7
136	Rutherford, B.R./Cooper, T.M./Persaud, A. /Brown, P.J./Sneed, J.R./Roose, S.P. (2013): Less is more in antidepressant clinical trials: A meta-analysis of the effect of visit frequency on treatment response and dropout. In: Journal of clinical psychiatry, 74. Jg., H. 7, S. 703-715.	A7
137	Sarkar, S. /Grover, S. (2014): A systematic review and meta-analysis of trials of treatment of depression from India. In: Indian journal of psychiatry, 56. Jg., H. 1, S. 29-38.	A7
138	Scates, A.C./Doraiswamy, P.M. (1998): Focus on citalopram: A selective reuptake inhibitor for the treatment of depression. In: Formulary, 33. Jg., H. 8, S. 725-743.	A7
139	Segrave, R./Nathan, P.J. (2005): Pindolol augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: Accounting for the variability of results of placebo-controlled double-blind studies in patients with major depression. In: Human psychopharmacology, 20. Jg., H. 3, S. 163-174.	A7
140	Seitz, D.P./Gill, S.S./Conn, D.K. (2010): Citalopram versus other antidepressants for late-life depression: a systematic review and meta-analysis. In: International journal of geriatric psychiatry, 25. Jg., H. 12, S. 1296-1305.	A7
141	Shi, Y./Liu, H./Ding, D. (2005): Comparative study of citalopram and maprotiline in treatment of depression. In: Journal of Clinical Psychological Medicine 15. Jg., H. 6, S. 356-357.	NL
142	Sinyor, M./Levitt, A.J./Cheung, A.H./Schaffer, A./Kiss, A./Dowlati, Y./Lanctot, K.L. (2010): Does inclusion of a placebo arm influence response to active antidepressant treatment in randomized controlled trials? Results from pooled and meta-analyses. In: Journal of clinical psychiatry, 71. Jg., H. 3, S. 270-279.	A7
143	Sneed, J.R./Rutherford, B.R./Rindskopf, D./Lane, D.T./Sackeim, H.A./Roose, S.P. (2008): Design makes a difference: A meta-analysis	A7

	of antidepressant response rates in placebo-controlled versus comparator trials in late-life depression. In: American journal of geriatric psychiatry, 16. Jg., H. 1, S. 65-73.	
144	Sobow, T. (2007): SSRI i SNRI w farmakoterapii depresji u osob w wieku podeszlym: Przegląd pismienictwa i metaanaliza danych z randomizowanych badan klinicznych SSRI and SNRI antidepressants in the treatment of old age depression: A systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. In: Postepy Psychiatrii i Neurologii, 16. Jg., H. 4, S. 281-290.	A7
145	Song, H./Guo, B./Chen, Z. (2004): Comparisons of citalopram and fluoxetine in first-episode depression. In: Journal of Clinical Psychosomatic Diseases, 10. Jg., H. 3, S. 180-181.	A3
146	Stahl, S. M. /Wilcox, C. /Overö, K. (1999): Citalopram vs. sertraline vs. placebo in the treatment of major depression. In: European neuropsychopharmacology 9. Jg., H. 5, S. 232.	A6
147	Stahl, S.M. (2000): Placebo-controlled comparison of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and sertraline. In: Biological psychiatry, 48. Jg., H. 9, S. 894-901.	A6
148	Stone, M. /Laughren, T. /Jones, M.L. /Levenson, M. /Holland, P.C. /Hughes, A. /Hammad, T.A. /Temple, R. /Rochester, G. (2009): Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: Analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. In: BMJ (Online), 339. Jg., H. 7718, S. 431-434.	A7
149	Szegedi, A./Jansen, W.T./Van Willigenburg, A.P.P./Van der Meulen, E./Stassen, H.H./Thase, M.E. (2009): Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: A meta-analysis including 6562 patients. In: Journal of clinical psychiatry, 70. Jg., H. 3, S. 344-353.	A7
150	Tan, J.Y./Levin, G.M. (1999): Citalopram in the treatment of depression and other potential uses in psychiatry. In: Pharmacotherapy, 19. Jg., H. 6, S. 675-689.	A7
151	Tan, X./Li, H./Su, Z. (2004): A double blind study of citalopram and amitriptyline in the treatment of aged depression. In: Shandong Archives of Psychiatry 17. Jg., H.4, S. 202-203.	NL

152	Tang, W./Huang, W. (2005): Efficacy of citalopram and amitriptyline in the treatment of patients with depression. In: Shanghai Archives of Psychiatry, 17. Jg., H. 2, S. 87-88.	A3
153	Tao, W./Lv, C./Li, W. (2005): A comparative study between citalopram and paroxetine in the treatment of depression. In: Medical Journal of Chinese People Health, 17. Jg., H. 9, S. 491-492.	A3
154	Taylor, M.J./Freemantle, N./Geddes, J.R./Bhagwagar, Z. (2006): Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: Systematic review and meta-analysis. In: Archives of general psychiatry, 63. Jg., H. 11, S. 1217-1223.	A7
155	Taylor, M.J. (2007): Rapid onset of true antidepressant action. In: Current psychiatry reports, 9. Jg., H. 6, S. 475-479.	A7
156	Tedeschini, E./Fava, M./Goodness, T.M./Papakostas, G.I. (2010): Relationship between probability of receiving placebo and probability of prematurely discontinuing treatment in double-blind, randomized clinical trials for MDD: A meta-analysis. In: European neuropsychopharmacology, 20. Jg., H. 8, S. 562-567.	A7
157	Tedeschini, E./Levkovitz, Y./Iovieno, N./Ameral, V.E./Nelson, J.C./Papakostas, G.I. (2011): Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. In: The Journal of clinical psychiatry, 72. Jg., H. 12, S. 1660-1668.	A7
158	Thase, M.E./Nierenberg, A.A./Vrijland, P./van Oers, H.J./Schutte, A.J./Simmons, J.H. (2010): Remission with mirtazapine and selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of individual patient data from 15 controlled trials of acute phase treatment of major depression. In: International clinical psychopharmacology, 25. Jg., H. 4, S. 189-198.	A7
159	Thase, M.E. (2013): Antidepressant combinations: Cutting edge psychopharmacology or passing fad? Topical collection on mood disorders. In: Current psychiatry reports, 15. Jg., H. 10	A7
160	Undurraga, J./Baldessarini, R.J. (2012): Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: Thirty-year meta-analytic review. In: Neuropsychopharmacology, 37. Jg., H. 4, S. 851-864.	A7

161	Wan, Y./Li, M./Han, Y. (2006): A control study of citalopram in the treatment of senile depression. In: Journal of Clinical Psychosomatic Diseases, 12. Jg., H. 4, S. 243-244.	A3
162	Wang, J./Liu, X./Yang, G. (2004): A study of citalopram in the treatment of depression. In: Journal of Clinical Psychological Medicine, 14. Jg., H. 1, S. 16-17.	A3
163	Wang, J./Yang, C./Wang, Y. (2006): Comparative study of citalopram vs. mirtazapine in treatment of senile depressive patients. In: China Journal of Health Psychology, 14. Jg., H. 5, S. 552-553.	A3
164	Wang, X. (2003): A double-blind control study on the effect of citalopram and imipramine on depression. In: Modern Forums in Basic 7. Jg., H. 12, S. 1111-1112.	NL
165	Wang, Y./Yang, L./Sun, J. (2004): A controlled study in the treatment of depression with citalopram and fluoxetine. In: Journal of Clinical Psychological Medicine, 14. Jg., H. 4, S. 225-226.	A3
166	Willetts, J./Lippa, A./Beer, B. (1999): Clinical development of citalopram. In: Journal of clinical psychopharmacology, 19. Jg., H. SUPPL. 1, S. 6.	A7
167	Williams, J.W., Jr./Mulrow, C.D./Chiquette, E./Noel, P.H./Aguilar, C./Cornell, J. (2000): A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: Evidence report summary. In: Annals of internal medicine, 132. Jg., H. 9, S. 743-756.	A7
168	Xu, M. Q./Ji, J. L. (2005): A comparative study of citalopram and amitriptyline in the treatment of out-patients with depression. In: Chinese Mental Health Journal 19. Jg., H. 5, S. 353-354.	A3
169	Yeung, W.-F. /Chung, K.-F. /Ng, K.-Y. /Yu, Y.-M. /Ziea, E.T.C. /Ng, B.F.L. (2014): A systematic review on the efficacy, safety and types of Chinese herbal medicine for depression. In: Journal of psychiatric research, 57. Jg., H. 1, S. 165-175.	A7
170	Yu, H. (2006): Comparative study of citalopram and venlafaxine in the treatment of depression. In: Journal of Clinical Psychological Medicine 16. Jg., H.1, S. 36-37.	A3
171	Yu, J./Wang, P./Zhang, G./Hao, Z. (2006): Controlled study of citalopram and venlafaxine in treatment of patients with senile depression. In: Journal of Clinical Psychological Medicine, 16. Jg., H.	A3

	2, S. 92-93.	
172	Zhang, F./Mao, Q. (2006): A study of citalopram in treatment of old age depression. In: China Journal of Health Psychology, 14. Jg., H. 4, S. 434-435.	A3
173	Zhang, H./Cheng, J./Wang, G. H. (2005): Comparison of citalopram and venlafaxine for depressive disorder. In: Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 9. Jg., H. 36, S. 4-6.	A3
174	Zhang, Y. /Becker, T. /Ma, Y. /Koesters, M. (2014): A systematic review of Chinese randomized clinical trials of SSRI treatment of depression. In: BMC psychiatry, 14. Jg., H. 1, S. 245.	A7
175	Zhao, H. D./Wang, J. L./Xia, J. M. (2005): A comparative study of citalopram and fluoxetine in the treatment of senile depressive disorders. In: Chinese Mental Health Journal, 19. Jg., H. 5, S. 355-356.	A3
176	Zhao, H./Guan, T. (2006): A control study in the treatment of depressive disorder with citalopram and fluoxetine. In: Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China, 6. Jg., H. 2, S. 106-108.	A3
177	Zhou, X./Liu, Z./Zhu, H./Ding, Y./Zhang, A./Tao, Y./Huang, X. (2005): Treatment of depression with citalopram and venlafaxine: A clinical comparative study. In: Medical Journal of National Defending Forces in North China 17. Jg., H. 2, S. 90-91.	NL
178	Zu, S./Xiang, Y.T./Liu, J./Zhang, L./Wang, G./Ma, X./Kilbourne, A.M./Ungvari, G.S./Chiu, H.F.K./Lai, K.Y.C./Wong, S.Y.S./Yu, D.S.F./Li, Z.J. (2014): A comparison of cognitive-behavioral therapy, antidepressants, their combination and standard treatment for Chinese patients with moderate-severe major depressive disorders. In: Journal of affective disorders, 152-154. Jg., H. 1, S. 262-267.	A5

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Vortioxetin

Zitat Nr.	Studienregistereintrag	Ausschlussgrund
1	NCT02279953.17-11-2014 Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Dysfunction in Patients With Partial or Full Remission of Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 17-11-2014	A1
2	NCT02294305. 14-11-2014 Vortioxetine Versus Placebo in Major Depressive Disorder Comorbid With Social Anxiety Disorder. ClinicalTrials.gov. 14-11-2014	A1
3	NCT00596817.13-2-2014 Efficacy of Vortioxetine (Lu AA21004) in the Prevention of Relapse of Major Depressive Episodes. ClinicalTrials.gov. 13-2-2014.	A1
4	NCT01364649.22-1-2014 Effect of Lu AA21004 Versus Escitalopram on Sexual Functioning in Adults With Well-Treated Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 22-1-2014.	A2
5	NCT01607125.24-9-2013 Exploratory Study of the Effects of Vortioxetine (Lu AA21004) on Cognition and Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) Signals in Subjects Remitted from Depression and in Controls. ClinicalTrials.gov. 24-9-2013.	A1
6	2007-004992-21.4-2-2008 A long-term, open-label, flexible-dose, extension study evaluating the safety and tolerability of Lu AA21004 in patients with Major Depressive Disorder. 11984B. 4-2-2008.	A5

7	2008-001766-90.9-4-2009 A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Fixed-Dose Study Comparing the Efficacy and Safety of a Single Dose of Lu AA21004 in Acute Treatment of Adults With Generalized Anxiety. LuAA21004_311. 9-4-2009.	A1
8	EUCTR2014-000231-16-DE.17-11-2014 An interventional, randomised, double-blind, parallel-group, active-comparator, flexible-dose study on the efficacy of vortioxetine versus escitalopram on cognitive dysfunction in patients with inadequate response to current antidepressant treatment of major depressive disorder. 15907A. ICTRP. 17-11-2014. 2002.	A2
9	2011-002362-21.13-12-2012 A randomised, double-blind, parallel-group, active-controlled, flexible dose study evaluating the effects of Lu AA21004 versus agomelatine in adult patients suffering from major depressive disorder with inadequate response to antidepressant treatment. PharmnetBund. 13-12-2012.	A2
10	2010-020170-42. An open-label study evaluating the Pharmacokinetics and Tolerability of Lu AA21004 in connection with multiple oral dosing of Lu AA21004 in child and adolescent patients with a DSM-IV-TRTM diagnosis of Depressive or Anxiety Disorder. PharmnetBund. 05-10-2012	A1
11	2008-001581-91.23-8-2010 A Long-Term, Open-Label, Flexible-Dose, Extension Study Evaluating the Safety and Tolerability of Lu AA21004 in Subjects With Major Depressive Disorder. PharmnetBund. 23-8-2010.	A5
12	NCT00694304.17-2-2014 Open-label Safety Extension Study of 2.5, 5 and 10 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Long-term Treatment of Major Depressive Disorder in Adults. ClinicalTrials.gov. 17-2-2014.	A5
13	NCT00707980.24-10-2013 Safety and Tolerability of Vortioxetine (Lu AA21004) in Adults With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 24-10-2013.	A5
14	NCT00761306.23-12-2013 Open-label Safety Extension Study of 5 and 10 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Long-term Treatment of Major Depressive Disorder in Adults. ClinicalTrials.gov. 23-12-2013.	A5
15	NCT01152996.29-4-2014 Safety and Tolerability of Vortioxetine (LuAA21004) - Open Label Extension Study. ClinicalTrials.gov. 29-	A5

	4-2014.	
16	NCT01323478.23-12-2013 Open-label Safety Extension Study of 15 and 20 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Long-term Treatment of Major Depressive Disorder in Adults. ClinicalTrials.gov. 23-12-2013.	A5
17	NCT01395147.2-11-2013 Long-Term Extension Study of Lu AA21004 in Participants With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 2-11-2013.	A5
18	NCT01491035.14-1-2015 Pharmacokinetics and Tolerability of Vortioxetine (Lu AA21004) in Child and Adolescent Patients With Depressive or Anxiety Disorder. ClinicalTrials.gov. 14-1-2015.	A1
19	NCT01571453.6-10-2014 Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in Major Depressive Disorder in Asian Countries. ClinicalTrials.gov. 6-10-2014	A2
20	NCT02234362.1-12-2014 Vortioxetine for Menopausal Depression. ClinicalTrials.gov. 1-12-2014.	A1
21	NCT02332954.6-1-2015 Assessment in Work Productivity and the Relationship With Cognitive Symptoms in Patients With MDD Taking Vortioxetine. ClinicalTrials.gov. 6-1-2015.	A5
22	NCT02371980.20-2-2015 Vortioxetine 5, 10 and 20 mg relapse prevention study in adults with major depressive disorder. ClinicalTrials.gov. 20-2-2015.	A1
23	2007-000905-31.3-5-2007 A long term open label, flexible dose, extension study evaluating the safety and tolerability of Lu AA21004 in patients with Major Depressive Disorder. 11492C. 3-5-2007.	A5
24	2010-024198-38.4-3-2011 A long-term, open-label, flexible-dose, extension study evaluating the safety and tolerability of Lu AA21004 (15 and 20 mg/day) in patients with Major Depressive Disorder. 13267B. 4-3-2011	A5

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Citalopram

Zitat Nr.	Studienregistereintrag	Ausschlussgrund
1	2005-001737-15.18-7-2005 An open-label, non-comparative, multi-centre, phase II prospective trial to assess the efficacy of Quetiapine fumarate augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in SSRI-resist. D1449C00009. 18-7-2005.	A1
2	2005-002430-34.25-10-2005 Effects of 5HT2A Blockade in Depressed Patients with Inadequate Antidepressant Treatment Response. MC, M. D. B. E. 25-10-2005.	A1
3	2007-001450-66.26-9-2007 Improved management of depression in primary health care - a randomized study of two structured programs with reference to the role of genetic predisposition. 2007-001450-66. 26-9-2007.	A3
4	2008-000908-91.17-8-2009 A randomised, 6-week, multicentre, open-label, rater-blinded, parallel-group study comparing quetiapine extended release monotherapy and augmentation with Lithium augmentation in patients with treatment resistant depression. PharmnetBund. 17-8-2009.	A3
5	2008-003359-58.18-9-2008 A pilot study to examine the efficacy and safety of escitalopram in doses up to 50 mg for the treatment of patients with Major Depressive Disorder (MDD). CPS/04/2008. 18-9-2008.	A3
6	2009-009235-30.2-12-2009 Antidepressant controlled trial for negative symptoms in schizophrenia (ACTIONS). CRO1250. 2-12-2009.	A1
7	2009-011824-79.3-11-2009 Effects of fluoxetine on the outgrowth of the serotonergic system. 91686125. 3-11-2009.	A3
8	2009-011837-29.30-6-2009 A Phase 4, 8-week, double-blind, randomized study comparing switching to duloxetine or escitalopram in patients with major depressive disorder and residual apathy in the absence of depressed mood. CR, H. M. G. M. 30-6-2009.	A1
9	2010-020726-18.17-1-2011 Long-Term, Open-Label, Safety Study of LY2216684 12 to 18 mg Once Daily as Adjunctive Treatment for	A1

	Patients with Major Depressive Disorder Who are Partial Responders to Selective Serotonin Reuptake. MC, L. N. B. O. 17-1-2011.	
10	2010-021214-39.22-12-2010 A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of LY2216684 Fixed-dose 12 mg and 18 mg Once Daily as Adjunctive Treatment for Patients With Major Depressive Disorder Who Are Partial Responder. MC, L. N. B. M. 22-12-2010.	A3
11	2010-021215-16.17-2-2011 A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of LY2216684 Flexible-Dose 12 mg to 18 mg Once Daily and LY2216684 Fixed-Dose 6 mg Once Daily as Adjunctive Treatment for Patients with Major De. MC, L. N. B. Q. 17-2-2011.	A3
12	2010-021216-41.24-1-2011 A Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind Study of LY2216684 Flexible-Dose 12 to 18 mg Once Daily as Adjunctive Treatment for Patients with Major Depressive Disorder Who Are Partial Responders. MC, L. N. B. R. 24-1-2011.	A3
13	2011-003190-29. Optimizing Antidepressant Treatment by Genotype-dependent Adjustment of Medication according to the the ABCB1 Gene Optimierung der Depressionsbehandlung durch genotypabhängige Medikationsanpassungen anhand des ABCB1-Gens. PharmnetBund.	A3
14	2011-005179-18.12-3-2012 A Double-blind, Placebo-controlled Study of Cariprazine (RGH-188) as Adjunctive Therapy In Major Depressive Disorder. RGH, M. D. 12-3-2012.	A3
15	2012-000090-23.19-6-2013 Mirtazapine added to SSRIs for treatment resistant depression in primary care: a placebo controlled randomised controlled trial. UoB1651. 19-6-2013.	A3
16	2012-002731-28.1-3-2013 Randomized placebo controlled trial assessing the efficacy and safety of BP1.4979 in smoking cessation. P12-01/BP1.4979. 1-3-2013.	A1
17	2013-000426-62.10-4-2013 A randomized, double blind, placebo-controlled crossover study to investigate the effects of a selective serotonergic reuptake inhibitor on resting state fMRI in healthy volunteers. CHDR1203-E. 10-4-2013.	A1
18	2013-001955-11.26-12-2013 A pilot study to treat emotional disorders in Primary Care with evidence-based psychological	A1

	techniques: A randomized controlled trial. AP105162012. 26-12-2013.	
19	2013-001966-40.27-1-2014 A double blind, randomized, placebo controlled, cross-over, Lybridos dose finding study to validate the predictive power of the diagnostic model for Lybrido and Lybridos efficacy and to identify an. CD001. 27-1-2014.	A3
20	2013-002253-30.11-9-2013 Efficacy of citalopram treatment in acute stroke. 2011/397. 11-9-2013.	A1
21	2013-004705-59.17-12-2013 Monocentric phase III clinical trial using citalopram (antidepressive compound frequently used in clinic) added to the standard of care (radio- combined with temozolomide chemotherapy and followed b. 406201215432. 17-12-2013.	A1
22	2014-000231-16. An interventional, randomized, double-blind, parallel-group, active-comparator, flexible-dose study on the efficacy of vortioxetine versus escitalopram on cognitive dysfunction in patients with inadequate response to current antidepressant treatment of major depressive disorder. PharmnetBund.	A3
23	2014-000846-32.6-11-2014 EFFECT OF SEROTONIN AND LEVODOPA FUNCTIONAL RECOVERY IN PATIENTS WITH CEREBRAL INFARCTION. SELEIS. 6-11-2014.	A1
24	ACTRN12606000413527.22-2-2013 A double blind placebo controlled trial of citalopram for the treatment of coexisting alcohol dependence and major depressive syndrome for patients receiving naltrexone and clinical case management: impact on drinking and mood symptomatology. ICTRP. 22-2-2013.	A1
25	ACTRN12609000052235.22-2-2013 Differential Treatment Effectiveness in Patients with the melancholic sub-type of depression. ICTRP. 22-2-2013.	A1
26	ACTRN12609000256279.30-9-2013 Randomized trial of citalopram plus vitamins B12, B6 and folate versus citalopram plus placebo for the treatment of depressive episodes amongst adults aged 50 years or over. B-VITAge50. ICTRP. 30-9-2013.	A3
27	ACTRN12609000831280.22-2-2013 Maternal and infant outcomes following antenatal exposure to specific serotonin reuptake inhibitor (SSRI) and serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI	A1

	medications). ICTRP. 22-2-2013.	
28	ACTRN12610000564055.22-2-2013 In patients with unipolar affective disorder who have failed to respond to an adequate trial of an antidepressant, is a switching strategy (from Citalopram to Desipramine or from Desipramine to Citalopram) more effective than a non-switching strategy in terms of response and remission rates? NIL. ICTRP. 22-2-2013.	A1
29	ACTRN12614000807651.5-8-2014 The effect of a single dose of Citalopram compared to placebo on the circadian systems response to light in healthy adults. Nil. ICTRP. 5-8-2014. 9-9-2014.	A1
30	ACTRN12614000869673.28-8-2014 Sexual dysfunction, serum oxytocin and prolactin level in women with diagnosis of depression treated with fluoxetine or citalopram. NIL. ICTRP. 28-8-2014. 2003.	A3
31	ChiCTR-TNRC-10001112 The study on clinical and biological characters of bipolar depression and the treatment scheme optimizing. ICTRP. 29-6-2014.	A1
32	ChiCTR-TRC-12001893 Pharmacokinetics and Bioavailability Comparison of 20-mg generic and branded Citalopram Tablets: An Open-label, Randomized Sequence, Two-Period Crossover Study in Healthy Chinese CYP2C19 Extensive Metabolizers. ICTRP. 29-6-2014.	A1
33	DRKS00003185.3-3-2015 Neuroendocrinological effects of lithium and citalopram on the cortisol regulation of patients with major depression - LiCo study. EK63052002. ICTRP. 3-3-2015.	A3
34	EUCTR2004-000320-32-AT.25-3-2013 A double-blind, randomised, multicenter, fixed-dose study comparing the efficacy of escitalopram (20mg/day) with that of citalopram (40mg/day) in patients with Major Depressive Disorder - N/A. 10796 and N/A. ICTRP. 25-3-2013.	A3
35	EUCTR2006-006576-38-AT.19-3-2012 Longitudinal imaging of serotonin transporter occupancy using PET and [11C]DASB in patients with major depression treated with escitalopram or citalopram - PET with DASB comparing escitalopram to citalopram. 11821. ICTRP. 19-3-2012. 2003.	A3
36	EUCTR2007-002130-11-ES.19-3-2012 Estrategias terapeuticas en Trastorno Depresivo Mayor resistente a tratamiento con Inhibidores	A3

	Selectivos de la Recaptacion de la Serotonina. Ensayo clinico pragmatico, paralelo, aleatorizado con evaluacion enmascarada. DEPRES-07. ICTRP. 19-3-2012.	
37	EUCTR2007-007166-37-ES.16-2-2015 TERAPIA ELECTRO-CONVULSIVA DE CONSOLIDACION ASOCIADA A PSICOFÁRMACOS VERSUS FARMACOTERAPIA EN LA PREVENCIÓN DE RECIDIVAS EN EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR. UN ENSAYO CLÍNICO, PRAGMÁTICO, PROSPECTIVO ALEATORIZADO. TECHUB2007. ICTRP. 16-2-2015.	A3
38	EUCTR2009-016716-20-GB.19-3-2012 Better targeting of antidepressants in older people: the influence of age and genetic background on serotonin signalling - Better targeting of Antidepressants 2. 08/152/WRI. ICTRP. 19-3-2012.	A3
39	EUCTR2010-022673-33-SE.7-10-2013 The Dexametasone-CRH-test as a potential predictor of treatment effect in depression: a pilot study. - KIDSS. ICTRP. 7-10-2013.	A3
40	EUCTR2011-003190-29-DE.29-5-2012 Optimizing Antidepressant Treatment by Genotype-dependent Adjustment of Medication according to the the ABCB1 Gene - ABCB1 Clinical Study. HMNC-101. ICTRP. 29-5-2012. 2003.	A3
41	EUCTR2014-001550-42-AT.30-6-2014 Patient stratification and treatment response prediction in neuropharmacotherapy using PET/MR - Predicting drug efficacy using hybrid PET/MR imaging with pharmacological challenge and multireceptor modeling - Pharmaco-PET/MR to Predict Antidepressant Drug Efficacy. 1.0_20140408. ICTRP. 30-6-2014. 9-9-2014.	A3
42	IRCT138810302085N1.18-8-2014 The effect of Lavandula Angustifolia MILL in the treatment of mild to moderate depression. ICTRP. 18-8-2014. 9-9-2014.	A3
43	IRCT201008214607N1.3-3-2015 Comparative evaluation of effectiveness of combined cognitive behaviour and drug therapy and drug therapy on poststroke depression. ICTRP. 3-3-2015.	A1
44	IRCT201011032935N5.3-3-2015 Comparison of a focused psychodynamic psychotherapy and pharmacotherapy in treatment of major depressive disorder. ICTRP. 3-3-2015.	A3

45	IRCT201012031556N20.18-8-2014 pioglitazone as adjuvant therapy in the treatment of major depression: a randomised and double blind study. ICTRP. 18-8-2014. 9-9-2014.	A3
46	IRCT201105012898N2.3-3-2015 Psychoeducation vs citalopram on depression and anxiety symptoms reduction among dialysis patients. ICTRP. 3-3-2015.	A1
47	IRCT201201162611N3.3-3-2015 The efficacy of Group Metacognitive therapy on self-esteem & mental health of the patients suffering from major depression disorder. ICTRP. 3-3-2015.	A3
48	IRCT201201181556N31.18-8-2014 Scopolamine as adjuvant therapy in the treatment of major depression: a randomised and double blind study. ICTRP. 18-8-2014. 9-9-2014.	A3
49	IRCT201202122935N7.3-3-2015 efficacy of aripiprazole versus citalopram in patients with mixed depression: a clinical trial. ICTRP. 3-3-2015.	A3
50	IRCT201203048513N1.3-3-2015 Venlafaxine versus Citalopram in treatment of acute phase of major depression disorder. ICTRP. 3-3-2015.	A3
51	IRCT201203049202N1.3-3-2015 Investigation the effects of Citalopram on the level of change in the alpha and theta brain waves of patient with major depressive disorder referred to Farshchian hospital, Hamadan. ICTRP. 3-3-2015.	A3
52	IRCT201205289891N1.3-3-2015 Comparison of Citalopram and Venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. ICTRP. 3-3-2015.	A3
53	IRCT201208261743N9.18-8-2014 Evaluation of the efficacy of atorvastatin in the treatment of major depressive disorder. ICTRP. 18-8-2014. 9-9-2014.	A3
54	IRCT2012101811155N1.3-3-2015 Comparison of remedial effect of mirtazapine and citalopram on the out- patients with major depression and anxiety symptoms. ICTRP. 3-3-2015.	A3
55	IRCT2013033112825N2.3-3-2015 The study of the effects of adding folic acid to the therapeutic diet (citalopram) in patients with depression. ICTRP. 3-3-2015.	A3

56	IRCT2013052113405N1.18-8-2014 Comparison with the combined effects of omega _3 and citalopram for depression during menopause in postmenopausal women referred to health centers in Hamadan city in 1391: A double-blind clinical trial. ICTRP. 18-8-2014. 9-9-2014.	A1
57	IRCT201306203930N27.18-8-2014 Aspirin as an augmenting to citlaopram for treating major depressive disorder, a randomized double blind placebo controlled clinical trial. ICTRP. 18-8-2014. 9-9-2014.	A3
58	IRCT201307181556N54.18-8-2014 Riluzole as adjuvant therapy in the treatment of moderate to severe major depression: A double - blind placebo-controlled trial. ICTRP. 18-8-2014. 9-9-2014.	A3
59	IRCT201312263930N30.27-11-2014 The efficacy of pramipexole as an adjuvant treatment with citalopram for treating major depressive disorder. ICTRP. 27-11-2014. 6-1-2015.	A3
60	IRCT201312263930N31.18-8-2014 Vitamin C as an adjuvant for treating major depressive disorder, a randomized placebo controlled clinical trial. ICTRP. 18-8-2014. 9-9-2014.	A3
61	IRCT201403042898N4.3-3-2015 Comparison of effect of religious cognitive- behavioral therapy ,classic cognitive- behavioral therapy and Citalopram on anxiety, depression , related biomarkers and quality of life of breast cancer patients. ICTRP. 3-3-2015.	A1
62	IRCT201405127202N8.3-3-2015 Comparing the Efficacy of 8 Week Treatment of Cipramil® and Its Iranian Generic Citalopram in Patients with Mixed Anxiety-Depressive Disorder. ICTRP. 3-3-2015.	A1
63	IRCT201501041556N71.3-3-2015 Efficacy of Saffron versus citalopram in the treatment of major depressive disorder, with anxious distress: A double blind randomized controlled trial. ICTRP. 3-3-2015.	A3
64	ISRCTN11216093.13-1-2015 Utility of serum and platelet levels of Brain- Derived Neurotrophic Factor (BDNF) like biological marker of treatment response in major depression: a longitudinal controlled trial. ICTRP. 13-1-2015.	A3
65	ISRCTN13406737.5-8-2014 Combination of citalopram and nortriptyline in the treatment of moderate to severe major depression: a double-blind placebo-controlled trial. ICTRP. 5-8-	A3

	2014. 9-9-2014.	
66	ISRCTN15858091.5-8-2014 A randomised, controlled trial of interpersonal psychotherapy (IPT) and citalopram for depression in coronary artery disease. MCT-50397. ICTRP. 5-8-2014. 9-9-2014.	A1
67	ISRCTN42386710.5-8-2014 A double blind placebo controlled discontinuation of citalopram in adolescent with major depression. ICTRP. 5-8-2014. 9-9-2014.	A1
68	ISRCTN57865866.5-8-2014 Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction: a randomized controlled trial. N/A. ICTRP. 5-8-2014. 9-9-2014.	A1
69	ISRCTN89615545.13-1-2015 Remission mechanism in depression. ICTRP. 13-1-2015.	A3
70	NCT00018902.11-3-2014 Treatment of SSRI-Resistant Depression In Adolescents (TORDIA). ClinicalTrials.gov. 11-3-2014.	A1
71	NCT00021528.24-9-2009 Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D). ClinicalTrials.gov. 24-9-2009.	A3
72	NCT00044798.26-9-2013 Magnetic Stimulation Therapy for Treating Vascular Depression. ClinicalTrials.gov. 26-9-2013.	A3
73	NCT00047671.3-8-2009 Ethnic Variations in Antidepressant Response. ClinicalTrials.gov. 3-8-2009.	A3
74	NCT00048815.10-3-2009 Drug Therapy to Treat Minor Depression. ClinicalTrials.gov. 10-3-2009.	A1
75	NCT00051259.1-10-2010 Effects of Antidepressants on Sexual Functioning. ClinicalTrials.gov. 1-10-2010.	A3
76	NCT00051272.28-3-2011 Effects Of Antidepressants On Sexual Functioning In Adults. ClinicalTrials.gov. 28-3-2011.	A3
77	NCT00057551.1-11-2013 Research Evaluating the Value of Augmenting Medication With Psychotherapy (REVAMP). ClinicalTrials.gov. 1-11-2013.	A3
78	NCT00067301.23-1-2008 PUFA Augmentation in Treatment of Major Depression. ClinicalTrials.gov. 23-1-2008.	A3

79	NCT00070694.3-3-2008 An Investigation of the Antidepressant Efficacy of the 5-HT _{2A} Antagonist, M100907, in Combination With Citalopram in Treatment Resistant Depression. ClinicalTrials.gov. 3-3-2008.	A1
80	NCT00070941.17-1-2013 SAM-e for the Treatment of Depression in Patients With Parkinson's Disease. ClinicalTrials.gov. 17-1-2013.	A1
81	NCT00071643.1-7-2013 Preventing Post-Stroke Depression. ClinicalTrials.gov. 1-7-2013.	A1
82	NCT00073411.30-7-2007 Duloxetine Compared to Escitalopram and Placebo in the Treatment of Patients With Depression. ClinicalTrials.gov. 30-7-2007.	A3
83	NCT00073697.10-1-2012 Treatment of Depression in Adults. ClinicalTrials.gov. 10-1-2012.	A3
84	NCT00080158.1-11-2013 Treatment of Adolescent Suicide Attempters (TASA). ClinicalTrials.gov. 1-11-2013.	A1
85	NCT00086307.11-1-2013 Lexapro and Pramipexole and to Treat Major Depression. ClinicalTrials.gov. 11-1-2013.	A3
86	NCT00101452.22-2-2013 Safety and Effectiveness of S-adenosyl-l-methionine (SAME) for the Treatment of Major Depression. ClinicalTrials.gov. 22-2-2013.	A3
87	NCT00107120.4-4-2012 The Safety and Efficacy of Escitalopram in Pediatric Patients With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 4-4-2012.	A3
88	NCT00108563.20-1-2009 VISN 20: Prophylactic Treatment of Interferon-Induced Depression in Hepatitis C Patients. ClinicalTrials.gov. 20-1-2009.	A1
89	NCT00108979.1-3-2012 Study of Escitalopram in Adult Patients With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 1-3-2012.	A3
90	NCT00109044.1-3-2012 Comparison of Escitalopram Combination in Adult Patients With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 1-3-2012.	A3
91	NCT00114374.5-6-2014 SSRI Administration to Reduce Acute Stress Disorder Symptoms and Prevent Depression and PTSD in	A1

	Physical Trauma Victims. ClinicalTrials.gov. 5-6-2014.	
92	NCT00118430.9-6-2014 Stepped Care for Depression and Musculoskeletal Pain. ClinicalTrials.gov. 9-6-2014.	A1
93	NCT00129467.15-4-2014 Methylphenidate for Depressed Cancer Patients Receiving Palliative Care. ClinicalTrials.gov. 15-4-2014.	A3
94	NCT00130455.5-2-2007 Treatment of Depression in the Elderly. ClinicalTrials.gov. 5-2-2007.	A3
95	NCT00135421.27-2-2010 Study of BMS-562086 in the Treatment of Outpatients With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 27-2-2010.	A3
96	NCT00136318.20-3-2013 Escitalopram for the Prevention of PEGASYS-associated Depression in Hepatitis C Virus-infected Patients. ClinicalTrials.gov. 20-3-2013.	A3
97	NCT00140257.30-12-2008 DECARD: Study of Escitalopram in the Prevention of Depression in Patients With Acute Coronary Syndrome. ClinicalTrials.gov. 30-12-2008.	A3
98	NCT00145132.1-6-2010 Beta-CIT-SPECT and Neurophysiology in Depression. ClinicalTrials.gov. 1-6-2010.	A4
99	NCT00148447.2-5-2007 The Efficacy of Escitalopram for Negative Symptoms in Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2-5-2007.	A1
100	NCT00149071.2-11-2007 Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Accelerates the Response to Escitalopram in Major Depression. ClinicalTrials.gov. 2-11-2007.	A3
101	NCT00149825.12-5-2014 Combining Antidepressant Medication and Psychotherapy for Insomnia to Improve Depression Outcome. ClinicalTrials.gov. 12-5-2014.	A3
102	NCT00151294.12-9-2006 The Efficacy and Safety of Escitalopram for Depression in Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 12-9-2006.	A3
103	NCT00156325.30-12-2005 Escitalopram as a Mood Stabilizer for Bipolar II Disorder. ClinicalTrials.gov. 30-12-2005.	A3
104	NCT00157547.23-5-2008 Quantitative EEG (QEEG) as a Predictor of Treatment Outcome in Depression. ClinicalTrials.gov. 23-5-2008.	A3

105	NCT00162916.3-6-2008 Antidepressant Maintenance in Traumatic Brain Injury. ClinicalTrials.gov. 3-6-2008.	A1
106	NCT00166114.5-3-2013 Depression, Epinephrine, and Platelet Function. ClinicalTrials.gov. 5-3-2013.	A3
107	NCT00166296.4-3-2011 Efficacy and Safety of Escitalopram for Prevention of Depression Induced by Peg-Interferon in Hepatitis C Patients. ClinicalTrials.gov. 4-3-2011.	A3
108	NCT00174603.28-12-2007 Treatment of Depression With Quetiapine. ClinicalTrials.gov. 28-12-2007.	A1
109	NCT00177294.10-1-2012 Augmenting Antidepressant Treatment With Interpersonal Psychotherapy for Treating Late-life Depression. ClinicalTrials.gov. 10-1-2012.	A3
110	NCT00177671.31-1-2013 Antidepressant Medication Plus Donepezil for Treating Late-life Depression. ClinicalTrials.gov. 31-1-2013.	A3
111	NCT00179257.8-9-2006 The Effectiveness of Sertraline in Patients Who Have Had Inadequate Response to Escitalopram. ClinicalTrials.gov. 8-9-2006.	A3
112	NCT00183677.9-6-2009 Brain Energy Metabolism in Individuals With Major Depressive Disorder Receiving Escitalopram. ClinicalTrials.gov. 9-6-2009.	A3
113	NCT00188396.12-3-2009 Effect of the Menstrual Cycle on the Symptoms of Depression and Treatment Response. ClinicalTrials.gov. 12-3-2009.	A3
114	NCT00194948.1-11-2013 Treatment Choices for Improving Adherence and Outcome. ClinicalTrials.gov. 1-11-2013.	A3
115	NCT00200902.19-11-2009 Evaluation of Depression Symptoms and Brain Activity Associated With Response to Treatment of Depression. ClinicalTrials.gov. 19-11-2009.	A3
116	NCT00209170.8-5-2008 Depression- Diabetes Mechanisms: Urban African Americans. ClinicalTrials.gov. 8-5-2008.	A1
117	NCT00209807.26-5-2010 Effect of Escitalopram vs. Reboxetine on Gastro-intestinal Sensitivity of Patients With Major Depressive	A3

	Disorder. ClinicalTrials.gov. 26-5-2010.	
118	NCT00215228.18-7-2014 Effects of Duloxetine vs. Escitalopram on Heart Rate Variability in Depression. ClinicalTrials.gov . 18-7-2014.	A3
119	NCT00220480.7-2-2010 A Naturalistic Study of the Efficacy and Safety of Escitalopram in Treatment Resistant Depression. ClinicalTrials.gov . 7-2-2010.	A5
120	NCT00220701.6-6-2012 Escitalopram in the Treatment of Dysthymic Disorder, Double Blind. ClinicalTrials.gov. 6-6-2012.	A3
121	NCT00221494.8-1-2009 Can Additional Drug Therapy Accelerate Response Time to Antidepressants. ClinicalTrials.gov. 8-1-2009.	A3
122	NCT00222820.19-9-2005 Depression: The Search for Treatment-Relevant Phenotypes-Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 19-9-2005.	A3
123	NCT00223288.2-8-2011 Impact of Caregiver Depression on Asthma in the Child. ClinicalTrials.gov. 2-8-2011.	A1
124	NCT00227292.15-6-2014 Ciprexin in Treatment of Depressive Symptoms and Chronic Back Pain. ClinicalTrials.gov. 15-6-2014.	A3
125	NCT00229333.28-8-2006 Study of Escitalopram Versus Placebo in the Treatment of Depressive Syndrome in Alzheimer's Disease, Vascular Dementia, and Mixed Vascular and Alzheimer's Disease. ClinicalTrials.gov. 28-8-2006.	A3
126	NCT00231335.6-12-2010 Efficacy and Safety Study of Escitalopram Augmentation in Treatment Resistant Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 6-12-2010.	A3
127	NCT00232700.22-6-2011 Investigation of a Combination Treatment of Escitalopram and rTMS. ClinicalTrials.gov. 22-6-2011.	A3
128	NCT00234312.7-9-2006 Medications for the Treatment of Dysthymic Disorder and Double Depression. ClinicalTrials.gov . 7-9-2006	A1
129	NCT00239954.8-5-2012 Escitalopram Combination Comparison Study for Adult Patients With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 8-5-2012.	A3
130	NCT00249886.18-9-2006 Discontinuation Study Of Citalopram (Antidepressant) in Depressed Adolescents. ClinicalTrials.gov. 18-9-	A1

	2006.	
131	NCT00252330.10-3-2009 Efficacy and Safety of SR58611A in Patients With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 10-3-2009.	A3
132	NCT00252356.10-3-2009 Efficacy and Safety of SR58611A in Patients With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 10-3-2009.	A3
133	NCT00254007.28-2-2011 Depression and Traumatic Brain Injury. ClinicalTrials.gov. 28-2-2011.	A1
134	NCT00254020.17-11-2014 The Role of Cytokine-Serotonin Interactions in Post-Stroke Depression. ClinicalTrials.gov. 17-11-2014.	A3
135	NCT00269334.22-12-2005 Clinical Pharmacogenomics of Antidepressant Response. ClinicalTrials.gov. 22-12-2005.	A3
136	NCT00272025.23-9-2009 Treatment Resistant Bipolar Depression. ClinicalTrials.gov. 23-9-2009.	A1
137	NCT00277108.5-11-2008 Lexapro in the Treatment of Patients With Postpartum Depression. ClinicalTrials.gov. 5-11-2008.	A3
138	NCT00285935.12-1-2015 Brain, Biology and Mood Study. ClinicalTrials.gov. 12-1-2015.	A3
139	NCT00289523.6-3-2012 EEG Biomarkers for Predicting Response to Antidepressant Therapy. ClinicalTrials.gov. 6-3-2012.	A3
140	NCT00295347.9-6-2008 Mineralocorticoid Receptor in the Treatment of Severe Depression. ClinicalTrials.gov. 9-6-2008.	A3
141	NCT00296179.25-7-2008 Ambien CR For Treatment Of Insomnia Associated With Depression When Used Concomitantly With Lexapro. ClinicalTrials.gov. 25-7-2008.	A3
142	NCT00296712.26-4-2012 Are Two Antidepressants a Good Initial Treatment for Depression? ClinicalTrials.gov. 26-4-2012.	A3
143	NCT00296777.26-4-2012 Treatment of Depression Following Multiple Brain Tests. ClinicalTrials.gov . 26-4-2012.	A3

144	NCT00296933.16-2-2009 Memory Functioning and Antidepressant Treatment. ClinicalTrials.gov . 16-2-2009.	A3
145	NCT00308893.17-12-2013 BDNF Gene Polymorphism and Antidepressants Treatment. ClinicalTrials.gov . 17-12-2013.	A3
146	NCT00317746.4-4-2014 Trial of Citalopram for the Prevention of Depression. ClinicalTrials.gov. 4-4-2014.	A1
147	NCT00343070.30-8-2010 Functional Neuroimaging in Depression. ClinicalTrials.gov. 30-8-2010.	A3
148	NCT00351169.18-12-2008 Efficacy of Seroquel SR in Combination With an Antidepressant in Treatment of Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 18-12-2008.	A3
149	NCT00351910.25-1-2011 Efficacy of Seroquel SR in Combination With an Antidepressant in Treatment of Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 25-1-2011.	A3
150	NCT00352885.26-5-2014 Evaluating the Effectiveness of Escitalopram in Preventing or Reducing Depressive Symptoms in People Receiving Interleukin-2 Treatment. ClinicalTrials.gov. 26-5-2014.	A3
151	NCT00358631.10-4-2009 An Eight-Week Study Evaluating the Efficacy and Tolerability of Two Doses of SSR149415 in Outpatients With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 10-4-2009.	A3
152	NCT00360399.15-9-2014 Identifying Factors That Predict Antidepressant Treatment Response. ClinicalTrials.gov. 15-9-2014.	A3
153	NCT00361218.24-7-2013 Biological Markers of Response to Treatment in Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 24-7-2013.	A3
154	NCT00367341.21-11-2013 Imaging Predictors of Treatment Response in Depression. ClinicalTrials.gov. 21-11-2013.	A3
155	NCT00368862.28-8-2006 Efficacy Study of Memantine Hydrochloride and Escitalopram for the Treatment of Co-Morbid Depression and Alcoholism. ClinicalTrials.gov. 28-8-2006.	A1
156	NCT00369746.9-4-2014 STAR*D Alcohol: Treatment of Depression Concurrent With Alcohol Abuse. ClinicalTrials.gov. 9-4-	A1

	2014.	
157	NCT00375843.5-2-2013 Brain Activity Changes and Treatment Response in Depressed People Who Are Receiving Antidepressant Medication. ClinicalTrials.gov. 5-2-2013.	A3
158	NCT00384020.29-1-2010 Clinical Pharmacogenomics of Antidepressant Response. ClinicalTrials.gov. 29-1-2010.	A3
159	NCT00384436.3-1-2008 Fixed Dose Comparison of Escitalopram to an Active Comparator in Severely Depressed Patients. ClinicalTrials.gov. 3-1-2008.	A3
160	NCT00386841.29-6-2009 Outcome Following Antidepressant Treatment on Possible Endo-Phenotypes for Major Depression. ClinicalTrials.gov. 29-6-2009.	A3
161	NCT00386893.23-6-2011 Somatosensory Processing in Depression. ClinicalTrials.gov. 23-6-2011.	A4
162	NCT00387348.2-11-2012 Escitalopram in Treating Depression in Patients With Advanced Lung or Gastrointestinal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-11-2012.	A3
163	NCT00404755.26-4-2012 Dichotic Listening as a Predictor of Medication Response in Depression. ClinicalTrials.gov. 26-4-2012.	A3
164	NCT00406640.26-5-2010 Study Evaluating Desvenlafaxine Succinate Sustained Release (DVS SR) vs. Escitalopram in Postmenopausal Women. ClinicalTrials.gov. 26-5-2010.	A3
165	NCT00414323.11-6-2007 Evaluation of the Effects of Duloxetine on Norepinephrine. ClinicalTrials.gov. 11-6-2007.	A3
166	NCT00415142.25-7-2011 An Eight-week Study Evaluating the Efficacy of a 100mg Dose of Saredutant Once Daily, in Elderly Patients With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 25-7-2011.	A3
167	NCT00416221.17-8-2011 PACEPro - Mood Management Pilot. ClinicalTrials.gov. 17-8-2011.	A3
168	NCT00419471.11-6-2013 Escitalopram in Depressive Patients With Acute Coronary Artery Syndrome. ClinicalTrials.gov. 11-6-2013.	A3

169	NCT00420004.5-10-2009 A Study for Patients With Major Depression. ClinicalTrials.gov. 5-10-2009.	A3
170	NCT00423969.17-1-2007 Galantamine Augmentation of Escitalopram for Treatment of Depression. ClinicalTrials.gov. 17-1-2007.	A3
171	NCT00432614.24-3-2009 Efficacy and Safety of SR58611A co-Administered With Escitalopram in Adults With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 24-3-2009.	A3
172	NCT00442481.1-3-2007 Escitalopram and Sleep Architecture in Patients With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 1-3-2007.	A3
173	NCT00452543.4-6-2012 Acamprosate Added to Escitalopram and Behavioral Treatment for Comorbid Depression and Alcoholism. ClinicalTrials.gov. 4-6-2012.	A3
174	NCT00456014.10-5-2013 Pre-Treatment Positron Emission Topography Scanning for Increasing Success in Antidepressant Treatment. ClinicalTrials.gov. 10-5-2013.	A3
175	NCT00456430.11-11-2011 Serotonin Transporter Genetic Variation and Amygdala Activation Correlates of Antidepressant Response. ClinicalTrials.gov. 11-11-2011.	A3
176	NCT00464191.19-9-2009 Escitalopram in Bipolar Depression: a Placebo-controlled Study of Acute and Maintenance Treatment. ClinicalTrials.gov. 19-9-2009.	A3
177	NCT00464711.7-8-2009 Brain GABA Levels and Treatment Response in Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov . 7-8-2009.	A3
178	NCT00475878.5-3-2012 SSRI and Buprenorphine. ClinicalTrials.go. 5-3-2012.	A3
179	NCT00477165.12-9-2012 Citalopram in Irritable Bowel Syndrome. ClinicalTrials.gov. 12-9-2012.	A1
180	NCT00488670.2-6-2011 Escitalopram and Depression in Elderly Alzheimer's Patients. ClinicalTrials.gov . 2-6-2011.	A1
181	NCT00517764.6-8-2013 Childhood Adversity, Genetic Polymorphisms and Stress in First Onset Major Depression.	A3

	ClinicalTrials.gov . 6-8-2013.	
182	NCT00519428.26-6-2012 Does Dual Therapy Hasten Antidepressant Response? ClinicalTrials.gov . 26-6-2012.	A3
183	NCT00531622.13-2-2009 An Eight-Week Study of Saregutant and Escitalopram as Combination Treatment for Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 13-2-2009.	A3
184	NCT00536172.20-2-2014 Evaluating the Effectiveness of Escitalopram to Prevent Depression in Head and Neck Cancer Patients Receiving Treatment. ClinicalTrials.gov. 20-2-2014.	A3
185	NCT00556140.11-7-2012 The Combination of Aripiprazole and Antidepressants in Psychotic Major Depression. ClinicalTrials.gov. 11-7-2012.	A1
186	NCT00562861.11-6-2013 Treatment for Bipolar Depression: Acute & Prophylactic Efficacy With Citalopram. ClinicalTrials.gov. 11-6-2013.	A1
187	NCT00564278.2-9-2014 Effects of Adding Motivational Interviewing to Antidepressant Treatment for Hispanic Adults With Depression. ClinicalTrials.gov. 2-9-2014.	A3
188	NCT00566202.1-8-2014 A Safety and Effectiveness Study of JNJ-18038683 in Patients With Moderate to Severe Depression. ClinicalTrials.gov. 1-8-2014.	A3
189	NCT00590863.21-4-2014 Combining Medications to Enhance Depression Outcomes. ClinicalTrials.gov. 21-4-2014.	A3
190	NCT00593879.2-1-2008 Flexible Dose Titration Add-on Study to Treat Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 2-1-2008.	A3
191	NCT00595699.14-7-2011 Escitalopram Treatment of Major Depression in Patients With Temporal Lobe Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 14-7-2011.	A3
192	NCT00602290.28-8-2014 Effectiveness of Methylphenidate in Improving Cognition and Function in Older Adults With Depression. ClinicalTrials.gov. 28-8-2014.	A3
193	NCT00608543.24-10-2012 Aripiprazole Augmentation of SSRI Therapy in Treatment Refractory Depression. ClinicalTrials.gov. 24-	A3

	10-2012.	
194	NCT00610506.30-5-2013 Escitalopram (Lexapro®) In Patients With Major Depression With Atypical Features. ClinicalTrials.gov. 30-5-2013.	A3
195	NCT00612807.17-6-2013 Treatment of Mood and Marriage Study (TOMMS). ClinicalTrials.gov. 17-6-2013.	A3
196	NCT00613470.16-12-2013 Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Citalopram and Escitalopram. ClinicalTrials.gov. 16-12-2013.	A3
197	NCT00620789.30-5-2013 Behavioral Insomnia Therapy For Those With Insomnia and Depression. ClinicalTrials.gov. 30-5-2013.	A3
198	NCT00621946.2-1-2014 Treatment of Outpatients With Severe Asthma and Moderate or Severe Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 2-1-2014.	A1
199	NCT00628914.19-8-2010 Brain Mechanisms and Targeting Insomnia in Major Depression. ClinicalTrials.gov. 19-8-2010.	A3
200	NCT00642694.24-10-2012 Time to Remission of Depressive Symptoms With Combined SSRI and Ramelteon. ClinicalTrials.gov. 24-10-2012.	A3
201	NCT00643162.26-3-2012 Depression in Older Adults. ClinicalTrials.gov. 26-3-2012.	A3
202	NCT00650897.30-3-2008 Efficacy Study of Escitalopram for Depression in Patients With Diabetes. ClinicalTrials.gov. 30-3-2008.	A1
203	NCT00655057.26-7-2012 Effects of Antidepressant Therapy on Brain Dopamine Transporter Activity in People With Major Depression. ClinicalTrials.gov . 26-7-2012.	A3
204	NCT00660062.7-12-2014 Relapse Prevention With Escitalopram or Nortriptyline Following Electro-Convulsive Treatment (DUAG-7). ClinicalTrials.gov . 7-12-2014.	A1
205	NCT00666757.12-5-2010 A Study Comparing Duloxetine to Other Antidepressants in the Treatment of Severe Depression. ClinicalTrials.gov. 12-5-2010.	A3

206	NCT00667121.24-3-2015 Tamoxifen in Women With Breast Cancer and in Women at High-Risk of Breast Cancer Who Are Receiving Venlafaxine, Citalopram, Escitalopram, Gabapentin, or Sertraline. ClinicalTrials.gov. 24-3-2015.	A1
207	NCT00668525.7-5-2010 Escitalopram in Adult Patients With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 7-5-2010.	A3
208	NCT00672659.29-4-2011 Pipamperone/Citalopram (PipCit) Versus Citalopram in the Treatment of Major Depressive Disorder (MDD). ClinicalTrials.gov. 29-4-2011.	A3
209	NCT00692445.13-6-2013 TC-5214 as add-on the Treatment of Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 13-6-2013.	A3
210	NCT00693849.18-8-2014 International Study to Predict Optimised Treatment - in Depression. ClinicalTrials.gov . 18-8-2014.	A3
211	NCT00697268.11-11-2014 p11 Protein Levels in Patients With Major Depressive Disorder Treated With Citalopram. ClinicalTrials.gov. 11-11-2014.	A4
212	NCT00702598.7-5-2012 The WORKER Study: Escitalopram and Telephone-based Cognitive Behaviour Therapy (CBT) for Depressed Working People. ClinicalTrials.gov. 7-5-2012.	A3
213	NCT00703742.24-6-2011 A Neuroimaging and Epigenetic Investigation of Antidepressants in Depression. ClinicalTrials.gov. 24-6-2011.	A3
214	NCT00704860.18-1-2011 Treatment-Resistant Depression, Hippocampus Atrophy and Serotonin Genetic Polymorphism. ClinicalTrials.gov. 18-1-2011.	A5
215	NCT00707863.5-3-2013 Study of Brain Response to Emotional Pictures Using a Magnetic Resonance Imaging (fMRI) While on Escitalopram. ClinicalTrials.gov. 5-3-2013.	A3
216	NCT00711737.15-6-2011 Study of the Changes in Metabolic Parameters in Patients Treated With Escitalopram for Six Months. ClinicalTrials.gov. 15-6-2011.	A3
217	NCT00729755.27-6-2012 Creatine Augmentation Treatment in Major Depressive Disorder Subjects. ClinicalTrials.gov. 27-6-2012.	A3

218	NCT00742573.8-12-2014 Incorporating Patient Treatment Choice to Improve Treatment Retention in Depressed Hispanics. ClinicalTrials.gov. 8-12-2014.	A3
219	NCT00749125.18-3-2013 fMRI Studies of Emotional Brain Circuitry in People With Major Depression. ClinicalTrials.gov. 18-3-2013.	A4
220	NCT00754793.16-12-2013 Sinusitis and Facial Pain Disorders Anti-Depression Trial. ClinicalTrials.gov. 16-12-2013.	A1
221	NCT00754936.18-2-2011 Treatment Response of Geriatric Depression. ClinicalTrials.gov. 18-2-2011.	A3
222	NCT00767624.27-11-2013 TRIAD - Treatment of Insomnia and Depression. ClinicalTrials.gov. 27-11-2013.	A1
223	NCT00774813.16-10-2008 Nexalin Therapy for the Treatment of Depressive Symptoms. ClinicalTrials.gov. 16-10-2008.	A3
224	NCT00785434.12-1-2010 Efficacy and Safety of Escitalopram Doses up to 50mg in Treatment of MDD. ClinicalTrials.gov . 12-1-2010.	A3
225	NCT00787501.13-11-2008 Imaging Antidepressant vs. Cognitive Behavior Therapy Effects on Unipolar Depression. ClinicalTrials.gov . 13-11-2008.	A3
226	NCT00797966.15-5-2012 Study of the Safety and Efficacy of OPC-34712 as Adjunctive Therapy in the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 15-5-2012.	A3
227	NCT00807248.13-12-2012 Short-term Study of Combination Treatment of Escitalopram and Gaboxadol in Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 13-12-2012.	A3
228	NCT00810069.20-5-2011 Early Versus Delayed Switch in Medication in Patients With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov . 20-5-2011.	A3
229	NCT00812994.19-12-2008 Neurotrophic Factors and Depression. ClinicalTrials.gov. 19-12-2008.	A3
230	NCT00813735.2-10-2012 Eszopiclone Co-Administered With Escitalopram for Insomnia in Elderly Adults With Major Depressive	A3

	Disorder. ClinicalTrials.gov. 2-10-2012.	
231	NCT00817011.29-6-2012 Development of Pharmacogenomic Method to Predict Antidepressant Responsiveness. ClinicalTrials.gov. 29-6-2012.	A3
232	NCT00822744.14-3-2013 An Eight-week Study of SSR411298 as Treatment for Major Depressive Disorder in Elderly Patients. ClinicalTrials.gov. 14-3-2013.	A3
233	NCT00824044.5-12-2012 Quantitative Electroencephalogram (QEEG) Predictors of Response to Psychotherapy Versus Antidepressant Treatment in Depression. ClinicalTrials.gov . 5-12-2012.	A3
234	NCT00826111.28-6-2012 The Effects of Eszopiclone and Lexapro on Prefrontal Glutamate and GABA in Depression With Anxiety and Insomnia. ClinicalTrials.gov. 28-6-2012.	A3
235	NCT00833469.5-8-2014 Escitalopram (Lexapro) for the Treatment of Postpartum Depression. ClinicalTrials.gov. 5-8-2014.	A3
236	NCT00837564.29-6-2010 Cognitive Behavioural Analysis System of Psychotherapy (CBASp) Versus Escitalopram in Chronic Depression. ClinicalTrials.gov. 29-6-2010.	A3
237	NCT00851006.8-1-2015 Creatine Treatment for Female Adolescents With Depression Who Are Non-Responders to Fluoxetine or Escitalopram. ClinicalTrials.gov. 8-1-2015.	A1
238	NCT00854100.6-2-2012 Safety and Efficacy of Cariprazine As Adjunctive Therapy In Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov . 6-2-2012.	A3
239	NCT00866593.1-4-2013 A Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Generic Escitalopram in Depression. ClinicalTrials.gov. 1-4-2013.	A3
240	NCT00872027.3-4-2009 Preventing Depression in People Receiving Mechanical Ventilation in an Intensive Care Unit. ClinicalTrials.gov. 3-4-2009.	A3
241	NCT00896441.25-5-2011 Functional MRI Before and After Treatment for Depression. ClinicalTrials.gov. 25-5-2011.	A3

242	NCT00905424.26-8-2013 Exploratory Study of SPD489 in Adults With Major Depressive Disorder (MDD) as Augmentation Therapy to an Antidepressant. ClinicalTrials.gov. 26-8-2013.	A3
243	NCT00917059.4-2-2013 Personalized Indicators for Predicting Response to SSRI Treatment in Major Depression (The PRISE-MD Study). ClinicalTrials.gov. 4-2-2013.	A3
244	NCT00918684.18-2-2011 Aging Brain Changes, Executive Dysfunction and Depression. ClinicalTrials.gov. 18-2-2011.	A3
245	NCT00926653.29-6-2009 Assessing Anterior Cingulate Brain Activity in People With Late-Life Depression. ClinicalTrials.gov. 29-6-2009.	A4
246	NCT00926835.23-6-2009 Effect of Antidepressants on the Treatment for Korean Major Depressive Disorder Patients. ClinicalTrials.gov. 23-6-2009.	A3
247	NCT00930293.12-6-2012 Efficacy and Feasibility of a Personalized Treatment for Depression With Co-Occurring Anxiety. ClinicalTrials.gov. 12-6-2012.	A3
248	NCT00931775.1-7-2009 Citalopram Versus Citalopram Plus Pindolol in Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 1-7-2009.	A3
249	NCT00935246.29-6-2012 Development of Escitalopram Genomic Device by Using Candidate Gene Approach and Genome-Wide Scanning. ClinicalTrials.gov. 29-6-2012.	A3
250	NCT00944996.25-7-2012 Assessment of Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide-Brain Derived Neurotrophic Factor (PACAP-BDNF) Signaling System Involvement in Etiology and Treatment of Major Depression. ClinicalTrials.gov. 25-7-2012.	A4
251	NCT00953108.11-2-2013 Quetiapine Prolong, Escitalopram and Hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) Axis Activity in Depressed Patients. ClinicalTrials.gov . 11-2-2013.	A3
252	NCT00953745.8-8-2011 Neuroimaging Of Treatment Effects in Treatment-Resistant Depression. ClinicalTrials.gov. 8-8-2011.	A1
253	NCT00955474.26-3-2013 Seroquel Alone Versus Seroquel With an SSRI for Depression With Psychotic Symptoms. ClinicalTrials.gov . 26-3-2013.	A1

254	NCT00958633.12-8-2014 Mood Stabilizer (MS) + Antidepressant vs MS + Placebo in Maintenance of Bipolar Disorder. ClinicalTrials.gov . 12-8-2014.	A1
255	NCT00965497.4-8-2011 Escitalopram (Lexapro) for Depression MS or ALS. ClinicalTrials.gov . 4-8-2011.	A1
256	NCT00971815.7-7-2014 Effects of 3 Months of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)-Treatment on Metabolism and Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)-Axis in Young Men Born With Low Birth Weight. ClinicalTrials.gov. 7-7-2014.	A1
257	NCT00974155.23-1-2015 The Early Medication Change (EMC) Trial. ClinicalTrials.gov. 23-1-2015.	A3
258	NCT00977353.19-2-2015 N-methylglycine (Sarcosine) for Treatment of Major Depressive Disorder. TD, B. ICTRP . 19-2-2015. 2003.	A3
259	NCT00985504.7-12-2011 A Study of Patients With Major Depressive Disorder and Residual Apathy. ClinicalTrials.gov. 7-12-2011.	A3
260	NCT00989053.1-10-2009 The Effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Treatment on Affective Symptoms and Fertility Treatment Outcome in Women Undergoing in Vitro Fertilization (IVF).	A1
261	NCT00993876.13-10-2009 Cognitive Flexibility in Major Depression in the Course of Pharmacological and Psychotherapeutic Treatment. ClinicalTrials.gov. 13-10-2009.	A3
262	NCT01020799.11-4-2012 AZD7268 Safety and Tolerability Study. ClinicalTrials.gov. 11-4-2012.	A3
263	NCT01028625.27-5-2014 Depression and Self-care in Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 27-5-2014.	A1
264	NCT01032018.21-7-2014 Comparison of Depression Interventions After Acute Coronary Syndrome. ClinicalTrials.gov. 21-7-2014.	A1
265	NCT01034995.13-4-2011 A Trial Evaluating the Efficacy and Tolerability of SSR125543 in Outpatients With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 13-4-2011.	A3

266	NCT01041274.13-5-2014 DECIFER: Depression and Citalopram In First Episode Recovery. ClinicalTrials.gov. 13-5-2014.	A1
267	NCT01082237.15-4-2013 Biomarkers for Outcomes In Late-life Depression (BOLD). ClinicalTrials.gov. 15-4-2013.	A3
268	NCT01099592.22-6-2011 Antidepressants to Promote Recovery of Cardiac Patients Suffering From Depression. ClinicalTrials.gov. 22-6-2011.	A1
269	NCT01103180.20-12-2010 Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) in Borderline Personality Disorder. ClinicalTrials.gov. 20-12-2010.	A1
270	NCT01109030.8-5-2012 Pioglitazone as an Adjunct for Moderate to Severe Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 8-5-2012.	A3
271	NCT01111539.24-8-2012 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of an Oral Aripiprazole/Escitalopram Combination Therapy in Patients With Major Depressive Disorder (MDD). ClinicalTrials.gov. 24-8-2012.	A3
272	NCT01111552.24-8-2012 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of an Oral Aripiprazole/Escitalopram Combination Therapy in Patients With Major Depressive Disorder (MDD). ClinicalTrials.gov. 24-8-2012.	A3
273	NCT01111565.24-8-2012 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of an Oral Aripiprazole/Escitalopram Combination Therapy in Patients With Major Depressive Disorder (MDD). ClinicalTrials.gov. 24-8-2012.	A3
274	NCT01115699.23-10-2013 Study of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) as Adjuvant Treatment for Depression. ClinicalTrials.gov. 23-10-2013.	A3
275	NCT01123707.24-8-2012 To Assess the Safety and Tolerability of an Oral Aripiprazole/Escitalopram Combination Therapy in Patients With Major Depressive Disorder (MDD). ClinicalTrials.gov. 24-8-2012.	A3
276	NCT01148472.21-6-2010 Efficacy and Tolerability of Escitalopram and Duloxetine in Outpatients With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 21-6-2010.	A3

277	NCT01153165.1-2-2012 Study of Treatment of Depression in Refractory Asthma. ClinicalTrials.gov. 1-2-2012.	A1
278	NCT01189812.22-8-2011 Safety and Efficacy Study of Citalopram and Lithium for the Treatment of Depressive Mood Disorder Symptoms. ClinicalTrials.gov. 22-8-2011.	A3
279	NCT01198795.31-1-2014 Safety Study of Escitalopram in Children 7 to 11 Years of Age With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 31-1-2014.	A1
280	NCT01214044.1-10-2010 Circadian Effects of Escitalopram. ClinicalTrials.gov. 1-10-2010.	A3
281	NCT01219686.2-2-2012 EScitalopram PIndolol ONset of Action. ClinicalTrials.gov. 2-2-2012.	A3
282	NCT01244724.31-1-2013 Lexapro for Major Depression in Patients With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 31-1-2013.	A3
283	NCT01251471.1-10-2014 Neural, Genetic, and Peripheral Correlates of SSRI Pharmacologic Response. ClinicalTrials.gov. 1-10-2014.	A3
284	NCT01254305.5-8-2014 Safety and Efficacy of Levomilnacipran ER (F2695 SR) in Adults With Fatigue Associated With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 5-8-2014.	A3
285	NCT01255072.29-6-2011 rTMS in Elderly Depressed: Neuronavigated Study. ClinicalTrials.gov. 29-6-2011.	A3
286	NCT01256008.7-12-2010 Intervention Study of Depression in Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 7-12-2010.	A1
287	NCT01278498.14-6-2012 The Preventive Effect of Escitalopram on Depression and Related Emotional Disorders in Acute Stroke Patients. ClinicalTrials.gov. 14-6-2012.	A3
288	NCT01305707.18-10-2014 Continuation Electroconvulsive Therapy (C-ECT) for Relapse Prevention in Major Depression. ClinicalTrials.gov. 18-10-2014.	A1
289	NCT01309776.24-1-2013 Comparison of Tianeptine Versus Escitalopram Patients Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 24-1-2013.	A3

290	NCT01312922.18-11-2014 Pipamperone/Citalopram (PNB01) Versus Citalopram (CIT) and Versus Pipamperone (PIP) in Major Depressive Disorder (MDD). ClinicalTrials.gov . 18-11-2014.	A3
291	NCT01324700.15-5-2014 Antidepressant Treatment at an Inner City Asthma Clinic. ClinicalTrials.gov. 15-5-2014.	A1
292	NCT01357967.31-10-2012 The Effect of Quetiapine XR in Depressive Patients Showing Aberrant N100 Amplitude Slope. ClinicalTrials.gov. 31-10-2012.	A3
293	NCT01363310.7-1-2014 The Quietude Study: Quetiapine Use for Agitated Depression. ClinicalTrials.gov. 7-1-2014.	A3
294	NCT01364649.22-1-2014 Effect of Lu AA21004 Versus Escitalopram on Sexual Functioning in Adults With Well-Treated Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 22-1-2014.	A2
295	NCT01368068.1-9-2014 Investigation of Tibolone and Escitalopram in Perimenopausal Depression. ClinicalTrials.gov. 1-9-2014.	A3
296	NCT01368432.19-9-2013 Lexapro for the Treatment of Traumatic Brain Injury (TBI) Depression & Other Psychiatric Conditions. ClinicalTrials.gov. 19-9-2013.	A3
297	NCT01369095.4-6-2013 Efficacy and Safety of Fixed Doses of BMS 820836 in the Treatment of Patients With Treatment Resistant Major Depression. ClinicalTrials.gov. 4-6-2013.	A3
298	NCT01369290.28-11-2011 Electroencephalography (EEG) Signal Processing. ClinicalTrials.gov. 28-11-2011.	A3
299	NCT01424111.26-2-2015 Exploring Biomarkers for Depression. ClinicalTrials.gov. 26-2-2015.	A3
300	NCT01424384.10-5-2012 Emotional Processing in Healthy Volunteers in the Presence of an Investigational Anxiolytic. ClinicalTrials.gov. 10-5-2012.	A1
301	NCT01428804.26-2-2015 Study of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) as add-on Treatment for Resistant Major Depression. ClinicalTrials.gov. 26-2-2015.	A1
302	NCT01436149.20-8-2014 Efficacy and Safety Study of SPD489 in Combination With an Antidepressant in the Treatment of Adults	A3

	With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 20-8-2014.	
303	NCT01436162.20-8-2014 Efficacy and Safety Study of SPD489 in Combination With an Antidepressant in the Treatment of Adults With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 20-8-2014.	A3
304	NCT01436175.5-2-2015 SPD489 Adult Major Depressive Disorder (MDD) Open-label Safety and Tolerability Rollover Extension Study. ClinicalTrials.gov. 5-2-2015.	A3
305	NCT01436643.24-9-2014 Combination of Antidepressants and Fingolimod Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients With Depression. ClinicalTrials.gov. 24-9-2014.	A1
306	NCT01447576.11-4-2014 Study of Safety & Tolerability of OPC-34712 as Adjunctive Therapy in Treatment of Adult Patients With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 11-4-2014.	A3
307	NCT01460212.24-9-2014 Magnetic Resonance Imaging Study of Cognitive-Behavior Therapy for Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 24-9-2014.	A3
308	NCT01473381.6-8-2014 Safety and Efficacy of Vilazodone in Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 6-8-2014.	A6
309	NCT01477203.12-3-2014 Multimodal Assessment of Neurobiological Markers for Psychiatric Disorders. ClinicalTrials.gov. 12-3-2014.	A3
310	NCT01479829.30-7-2014 Bipolar Depression and Inflammation. ClinicalTrials.gov. 30-7-2014.	A1
311	NCT01483053.16-12-2013 Cardiovascular Effects of Agomelatine and Escitalopram in Patients With Major Depressive Disorder (MDD). ClinicalTrials.gov . 16-12-2013.	A3
312	NCT01488266.6-12-2011 Aripiprazole Augmentation Versus Switching to Different Class of Antidepressants in Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov . 6-12-2011.	A3
313	NCT01527474.9-2-2012 Escitalopram in the Treatment of Postpartum Depression. ClinicalTrials.gov . 9-2-2012.	A3
314	NCT01541475.9-4-2014 Neuroimaging Study of Bupropion Treatment in Patients With Major Depressive Disorder.	A3

	ClinicalTrials.gov . 9-4-2014.	
315	NCT01557946.15-12-2014 Glutamatergic and GABAergic Mediators of Antidepressant Response in Major Depression. ClinicalTrials.gov . 15-12-2014.	A3
316	NCT01568684.11-3-2014 Brain Imaging, Genetics and Treatment for Major Depression. ClinicalTrials.gov . 11-3-2014.	A3
317	NCT01575158.10-4-2012 Citalopram vs Clomipramine vs Placebo in Recurrent Depression. ClinicalTrials.gov. 10-4-2012.	A4
318	NCT01587326.13-5-2012 The Effects of Escitalopram on Cytokines. ClinicalTrials.gov . 13-5-2012.	A3
319	NCT01594866.5-12-2013 Lexapro®'s Efficacy After Dose Escalation in Remission Study. ClinicalTrials.gov. 5-12-2013.	A3
320	NCT01598324.10-8-2013 Functional and Neurochemical Correlates of Treatment Response in Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 10-8-2013.	A3
321	NCT01628783.26-6-2012 Sequence Towards Remission in Depression. ClinicalTrials.gov. 26-6-2012.	A3
322	NCT01639482.22-4-2013 Neuroimaging Studies of the Treatment of Bipolar Depression With Citalopram. ClinicalTrials.gov. 22-4-2013.	A1
323	NCT01655706.26-11-2013 Canadian Biomarker Integration Network for Depression Study. ClinicalTrials.gov. 26-11-2013.	A3
324	NCT01658228.16-4-2013 Combination Treatment Study for Memory Impairment and Depression. ClinicalTrials.gov. 16-4-2013.	A3
325	NCT01725048.23-10-2013 Pilot Study to Evaluate Individualized Choice of Antidepressants in Patients With Cancer. ClinicalTrials.gov . 23-10-2013.	A1
326	NCT01728194.12-11-2012 Emotional and Cognitive Control in Late-Onset Depression. ClinicalTrials.gov . 12-11-2012.	A3
327	NCT01741142.4-10-2013 Efficacy and Safety Study of ABT-436 in Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 4-10-2013.	A3
328	NCT01742832.7-7-2014 Double-Blind Treatment of Major	A3

	Depressive Disorder With Vilazodone. ClinicalTrials.gov. 7-7-2014.	
329	NCT01764867.8-1-2013 Algorithm Guided Treatment Strategies for Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 8-1-2013.	A3
330	NCT01787240.16-7-2014 Neurobiological Bases of Placebo Response in Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 16-7-2014.	A3
331	NCT01796132.17-2-2014 Antidepressants During Pregnancy and Lactation: Pharmacokinetics and Clinical Implications. ClinicalTrials.gov. 17-2-2014.	A1
332	NCT01797380.17-5-2013 A Trial Examining the Efficacy of Escitalopram Oxalate Upon Depressive Symptoms and Fatigue in HIV Seropositive Women. ClinicalTrials.gov. 17-5-2013.	A3
333	NCT01814085.2-1-2014 A Safety and Efficacy Study of Escitalopram on Acute Treatment of Severe Depression. ClinicalTrials.gov. 2-1-2014.	A3
334	NCT01814098.30-5-2014 An Efficacy and Safety Study of Escitalopram Long-Term Treatment in Major Depressive Disorder With Associated Anxiety Symptoms. ClinicalTrials.gov. 30-5-2014.	A3
335	NCT01831440.12-4-2013 Pharmacotherapy and Psychotherapy for MDD After Remission on Psychology and Neuroimaging. ClinicalTrials.gov. 12-4-2013.	A3
336	NCT01841125.12-8-2014 Escitalopram for the Treatment of Depression in Alzheimer's Disease. ClinicalTrials.gov. 12-8-2014.	A3
337	NCT01870843.5-3-2015 A Study to Evaluate the Impact of Escitalopram on Quality of Life and Social Functionality in Patients With Major Depressive Disorder With Anxiety Symptom. ClinicalTrials.gov. 5-3-2015.	A3
338	NCT01876823.23-10-2014 Memantine Plus Escitalopram in Elderly Depressed Patients With Cognitive Impairment. ClinicalTrials.gov. 23-10-2014.	A3
339	NCT01894815.13-8-2014 Escitalopram, Placebo and tDCS in Depression: a Non-inferiority Trial. ClinicalTrials.gov. 13-8-2014.	A3
340	NCT01896349.10-7-2013 Interpersonal Psychotherapy for	A1

	Treatment Resistant Depression. ClinicalTrials.gov. 10-7-2013.	
341	NCT01902004.20-5-2014 Brain Aging and Treatment Response in Geriatric Depression. ClinicalTrials.gov. 20-5-2014.	A3
342	NCT01903447.25-2-2015 Negative Valence Brain Targets and Predictors of Anxiety and Depression Treatment. ClinicalTrials.gov. 25-2-2015.	A4
343	NCT01916824.26-11-2014 Effects of Treatment on Decision-making in Major Depression. ClinicalTrials.gov. 26-11-2014.	A3
344	NCT01931202.13-8-2014 Mechanisms of Antidepressant Non-Response in Late-Life Depression. ClinicalTrials.gov. 13-8-2014.	A3
345	NCT01944657.3-11-2014 Supplemental Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) vs. Standard Medication Monotherapy for Treating Major Depression: An Exploratory Field Study. ClinicalTrials.gov. 3-11-2014.	A3
346	NCT01973283.24-7-2014 Antidepressant Response in the Treatment of Depressive Symptoms and Frailty Characteristics in Older Adults. ClinicalTrials.gov. 24-7-2014.	A3
347	NCT01978782.29-4-2014 Pharmacokinetic Drug-drug Interaction Study Between Raltegravir and Citalopram in Healthy Subjects (RECITAL). ClinicalTrials.gov. 29-4-2014.	A1
348	NCT01997580.22-11-2013 Electrophysiologic Parameters and Biomarkers Predicting Treatment Response in Patients With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 22-11-2013.	A3
349	NCT02000726.16-12-2013 Neuroimaging Predictors of Antidepressant Treatment Outcome. ClinicalTrials.gov. 16-12-2013.	A6
350	NCT02012504.10-12-2013 Antidepressant Monotherapy on Depressive and Anxiety Symptom in Chinese Patients. ClinicalTrials.gov. 10-12-2013.	A3
351	NCT02014363.9-10-2014 Safety and Efficacy Study Comparing ETS6103 With Amitriptyline in the Treatment of Major Depressive Disorder (MDD). ClinicalTrials.gov. 9-10-2014.	A3
352	NCT02023567.23-12-2013 The Establishment of the Objective Diagnostic Markers and Personalized Medical Intervention in Patients With Major Depressive Disorders (MDD).	A3

	ClinicalTrials.gov. 23-12-2013.	
353	NCT02028026.3-1-2014 The Effects of Vilazodone on Glutamate in the Anterior Cingulate Cortex in Anxious Unipolar Depressives. ClinicalTrials.gov. 3-1-2014.	A3
354	NCT02058693.17-3-2014 Adjunctive Mixed Salts Amphetamine (MSA) for Depressed Adults With Incomplete Response to Current Antidepressant Therapy (ADT). ClinicalTrials.gov. 17-3-2014.	A3
355	NCT02082392.6-3-2014 Developing New Clinical Management Strategies. ClinicalTrials.gov. 6-3-2014.	A3
356	NCT02132286.5-5-2014 Serotonin Transporter Genetic Variation and Amygdala Responses to Antidepressant Medications in Major Depression. ClinicalTrials.gov. 5-5-2014.	A4
357	NCT02137369.3-3-2015 The ISLAND Study: InSuLa Assessed Needs for Depression. ClinicalTrials.gov. 3-3-2015.	A3
358	NCT02153567.30-5-2014 SSRI Study for Functional Dyspepsia (SS). ClinicalTrials.gov. 30-5-2014.	A1
359	NCT02178696.27-8-2014 Predictors of Antidepressant Response. ClinicalTrials.gov. 27-8-2014.	A3
360	NCT02191397.14-7-2014 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Bupropion Hydrochloride Extended-release Tablet, and Escitalopram Oxalate Capsule in Subjects With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 14-7-2014.	A3
361	NCT02237937.9-9-2014 Optimizing Antidepressant Treatment by Genotype-dependent Adjustment of Medication According to the ABCB1 Gene. ClinicalTrials.gov. 9-9-2014.	A3
362	NCT02262156.9-10-2014 CBT Versus Selective Serotonin Reuptake Inhibitor For Treatment Of Depression In Temporal Lobe Epilepsy Patients. ClinicalTrials.gov. 9-10-2014.	A1
363	NCT02269540.21-11-2014 A New Treatment Approach for Major Depressive Disorder Based Upon Targeting Monoamine Oxidase A (MAO-A). ClinicalTrials.gov. 21-11-2014.	A3
364	NCT02272517.20-1-2015 Efficacy of Vortioxetine Versus Escitalopram on Cognitive Function in Patients With Inadequate Response to Current Antidepressant Treatment of Major Depressive	A3

	Disorder. ClinicalTrials.gov . 20-1-2015.	
365	NCT02279953.17-11-2014 Efficacy of Vortioxetine on cognitive dysfunction in patients with partial or full remission of major depressive disorder. ClinicalTrials.gov. 17-11-2014.	A3
366	NCT02320240.19-2-2015 Serotonin-norepinephrine Reuptake Inhibitors and Acute Kidney Injury. Q12-08. ICTRP. 19-2-2015. 2003.	A4
367	NCT02330068.17-3-2015 Microbiome of Depression & Treatment Response to Citalopram. ClinicalTrials.gov. 17-3-2015.	A3
368	NCT02332291.2-1-2015 Connectivity Affecting the Antidepressant Response study (CAARE). ClinicalTrials.gov. 2-1-2015	A3
369	NCT02374567.24-3-2015 Pharmacovigilance in Gerontopsychiatric Patients. ClinicalTrials.gov. 24-3-2015.	A3
370	NCT02389465.16-3-2015 Late-Life Stress and Inflammation. ClinicalTrials.gov. 16-3-2015.	A3

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-390 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-390 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-390 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 303

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit von 5 mg Vortioxetin einmal täglich im Vergleich zu Placebo nach 6 Wochen Behandlung bei Patienten mit MDD. Untersuchung der Wirksamkeit von 5 mg Vortioxetin einmal täglich im Vergleich zu Placebo während der 6-wöchigen, doppelblinden Behandlung
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nein (Änderung des primären Studienziels in Protokoll-Amendment Nr. 1; jedoch wurde kein Patient gemäß ursprünglich vorgesehenem Protokoll in die Studie aufgenommen)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: MDE gemäß DSM-IV-TR Kriterien (Klassifizierungscode 296.xx); Dauer des aktuellen MDE mindestens 3 Monate; MADRS Gesamtwert ≥ 30 ; Männer oder Frauen im Alter ≥ 18 bis ≤ 75 Jahre; weitere übliche Einschlusskriterien siehe Studienbericht. Ausschlusskriterien: gegenwärtige psychiatrische Erkrankung außer MDD (definiert mittels DSM-IV-TR, Mini); gegenwärtige oder vergangene manische oder hypomanische Phase; Schizophrenie, oder jegliche andere psychotische Erkrankung, einschließlich MDD mit psychotischen Merkmalen, mentale Verzögerung, organische mentale Erkrankung, oder mentale Erkrankung aufgrund eines allgemeinen medizinischen Zustands gemäß DSM-IV-TR; jegliche Erkrankung im Zusammenhang mit einer Substanz (außer Nikotin und Koffein) während der vergangenen 6 Monate gemäß DSM-IV-TR; gegenwärtige oder vergangene signifikante neurologische Erkrankung (einschließlich Epilepsie); neurodegenerative Erkrankung (Alzheimer, Parkinson, Multiple Sklerose, Huntington usw.); jegliche Achse II Erkrankung, die die Studie beeinflussen könnte; signifikantes Selbstmordrisiko gemäß Untersuchendem, oder Wert ≥ 5 auf der 10-Punkte Skala (Selbstmordgedanken) des

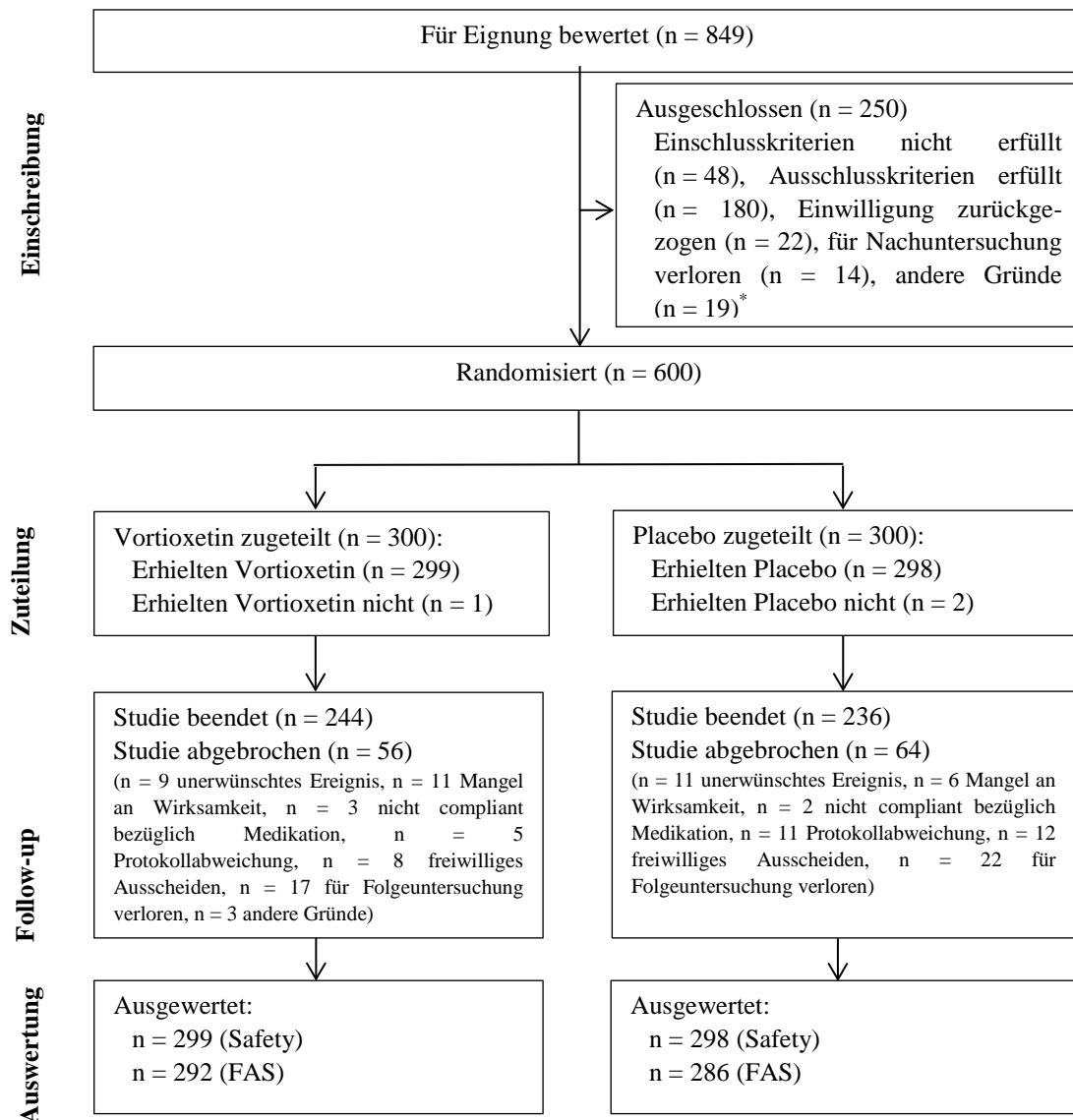
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		MADRS, oder Selbstmordversuch während der vorangehenden 6 Monate; gegenwärtige depressive Symptome gemäß Untersuchendem resistent gegenüber 2 adäquaten antidepressiven Behandlungen von jeweils mindestens 6-wöchiger Dauer; Elektrokrampftherapie innerhalb von 6 Monaten vor Screening; formale kognitive Therapie oder Verhaltenstherapie, systematische Psychotherapie, oder Vorhaben während der Studie eine solche Therapie zu beginnen; weitere übliche Ausschlusskriterien siehe Studienbericht
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	ICON, USA 47 Studienzentren in USA (Arztpraxen, Forschungszentren, oder akademische Studienzentren)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Vortioxetin 5 mg/Tag (1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag); Placebo: Placebo (1 Kapsel/Tag)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Zielkriterien: Veränderung des HAMD₂₄ Gesamtwertes (LSM) von Baseline nach 6 Wochen Behandlung (= Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik); Veränderung des HAMD₂₄ Gesamtwertes (LSM) von Baseline wöchentlich in sequentieller Weise bestimmt.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien: wöchentliche Ansprechrate (Ansprechen: $\geq 50\%$ Reduktion des HAMD₂₄ Gesamtwertes von Baseline); Remissionsrate in Woche 6 (Remission: MADRS Gesamtwert ≤ 10); anhaltendes Ansprechen ab Woche 1 auf Vortioxetin im Vergleich zu Placebo (anhaltendes Ansprechen: $\geq 20\%$ Reduktion des HAMD₂₄ Gesamtwertes von Baseline in Woche 1, anhaltend bis Woche 5, und mindestens 50% Reduktion von Baseline in Woche 6); Bestimmung der Veränderung von Baseline (LSM) des MADRS Gesamtwertes (auch von Baseline bis nach 6 Wochen Behandlung) (= Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik), des HAMA Gesamtwertes, des CGI-S und des MADRS-S Gesamtwertes, sowie Bestimmung des CGI-I (CGI-I Wert nach 6 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes) zu allen Untersuchungszeitpunkten.</p> <p>Ergänzend berichtet: Veränderung des HAMD₁₇ von Baseline nach 6 Wochen Behandlung (= Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik); Ansprechrate</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Ansprechen: ≥ 50 % Reduktion des MADRS Gesamtwertes von Baseline) nach 6 Wochen Behandlung; Remissionsrate in Woche 6 (Remission: HAMD₁₇ Gesamtwert ≤ 7); Veränderung des HAMD₂₄ Einzelsymptoms 8 und des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline bis Woche 6 (= Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten); unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate UEs, einzelne UEs), Gesamtrate schwerwiegender UEs, Gesamtrate Studienabbrüche und Studienabbruchrate aufgrund UEs.</p> <p>(HAMD = Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS = Montgomery-Asperg Rating Scale; CGI = Clinical Global Impression; HAMA = Hamilton Anxiety Scale).</p> <p>Erhebungszeitpunkte: jede Woche während der 6-wöchigen Behandlungsphase (außer HAMA: Wochen 1, 2, 4, 6; MADRS-S: Wochen 1, 4, 6)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nein (Änderung der primären und sekundären Endpunkte in Protokoll-Amendment Nr. 1; jedoch wurde kein Patient gemäß ursprünglich vorgesehenem Protokoll in die Studie aufgenommen)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Bestimmung der Fallzahlen wurde auf der Grundlage des statistischen Vergleichs in Woche 1 durchgeführt, um die früheste und anhaltende Wirkung von Vortioxetin zu bestimmen. Bei einer angenommenen SD von 6,0 für die Veränderung des HAMD ₂₄ Gesamtwertes von Baseline in Woche 1 wurden insgesamt 600 Patienten (300 pro Gruppe) kalkuliert, um mindestens 85 % Power für die Erfassung eines Unterschieds von 1,5 zwischen 5 mg Vortioxetin und Placebo mittels 2-sample T-Test mit 2-seitigem Signifikanzlevel von 0,05 zu erreichen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalysen oder vorzeitigen Studienabbruch berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung via zentrales, interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System (keine weiteren Details angegeben)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Für die Randomisierung der Studienteilnehmer und die Zuteilung der Studienmedikation wurde ein zentrales, interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System genutzt. Untersuchende Person oder Beauftragte/r riefen dieses System an, um jeden Patienten randomisiert in die Studie aufzunehmen. Jedes Studienzentrum und jeder Patient erhielt eine eindeutige Identifizierungsnummer anhand welcher der Patient der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet wurde. Die Studienmedikation wurde in Behältnissen für jeweils 1 Woche ausgehändigt, die mittels eindeutiger Nummer identifizierbar waren. Randomisierte Patienten erhielten 2 solche Behältnisse bei Besuch 1 (Baseline), 4 und 6
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Mitarbeiter oder Beauftragte des Takeda Global Research and Development Center Inc. erstellten den Randomisierungsplan (genaue Methode nicht angegeben). Aufnahme in die Studie: keine Details angegeben; Zuteilung zur Gruppe: untersuchende Person bzw. Beauftragter
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-System durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren a) Patient, b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Vortioxetin und Placebo wurden in gleichen Kapseln verabreicht; das Aussehen der Interventionen war daher identisch
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Studienzentren mit < 8 eingeschlossenen Patienten wurde gemäß geografischer Lage zusammengefasst; alle Konfidenzintervalle und p-Werte wurden nominal 2-seitig berichtet; außer wenn angegeben wurde keine Anpassung aufgrund Multiplizität vorgenommen; für kontinuierliche Variablen wurde deskriptive Statistik (Anzahl Patienten, Mittelwert, SD, SE, Minimum, Median, Maximum) angegeben, und für kategoriale Variablen wurden Häufigkeit und Prozent angegeben. Die primären und sekundären Endpunkte wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA), mit Behandlung und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienzentrum als feste Faktoren und Basiswert als Kovariable (für GCI-I: GCI-S als Kovariable) anhand LOCF Methode ausgewertet; ergänzend wurde eine Analyse auf Basis der beobachteten Fälle (OC) durchgeführt; die Analysen wurden anhand FAS Population durchgeführt; sofern > 5 % aller Patienten der FAS Population schwerwiegende Protokollverstöße aufwiesen, wurde die primäre Analyse für die Veränderung HAMD₂₄ außerdem anhand PP Population durchgeführt; nach Testung des primären Endpunktes (Woche 6) gemäß Signifikanzniveau 0,05 wurden Analysen nach Bonferroni sequentiell gemäß $\alpha = 0,0025$ durchgeführt; zusätzlich wurde die Analyse nach frühestem Einsetzen einer Wirkung sequentiell mit $\alpha = 0,0025$ durchgeführt; innerhalb jeder Sequenz wurde die Testung bei Auftreten eines nicht-signifikanten Testergebnisses gestoppt; zusätzlich wurden GCI-S und GCI-I zum letzten Studienzeitpunkt mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test analysiert und gemäß Studienzentrum stratifiziert.</p> <p>Ansprechraten, anhaltendes Ansprechen, Remission und anhaltende Remission wurden mittels logistischer Regression, adjustiert anhand Basiswert und Behandlung, und gemäß LOCF und OC analysiert.</p> <p>Alle Sicherheitsauswertungen wurden mit deskriptiver Statistik beschrieben. Das Safety Set enthielt alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt wurden Subgruppenanalysen gemäß Alter (≤ 55 Jahre, > 55 Jahre; ≤ 65 Jahre, > 65 Jahre), Geschlecht, Ethnie (Kaukasier/in, Schwarze/r, Asiate/in, amerikanische/r Indianer/in oder Alaska nativ, Hawaiianer/in nativ oder andere/r pazifische/r Insulaner/in), Basis HAMD-Wert, Basis MADRS-Wert, und Basis HAMA-Wert (Baseline HAMD ₂₄ Wert ≤ 32 (median), > 32 (median); Baseline MADRS-Wert ≤ 33 (median), > 33 (median); Baseline HAMA-Wert ≤ 19 , > 19 (median)) durchgeführt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	<p>a) Vortioxetin n = 300, Placebo n = 300, gesamt n = 600</p> <p>b) Vortioxetin n = 299, Placebo n = 298,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	gesamt n = 597 c) Vortioxetin n = 292, Placebo n = 286, gesamt n = 578 (FAS Population)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<i>Vortioxetin:</i> Behandlung abgebrochen (n = 56) (n = 9 unerwünschtes Ereignis, n = 11 Mangel an Wirksamkeit, n = 3 nicht compliant bezüglich Medikation, n = 5 Protokollabweichung, n = 8 freiwilliges Ausscheiden, n = 17 für Folgeuntersuchung verloren, n = 3 andere Gründe). <i>Placebo:</i> Behandlung abgebrochen (n = 64) (n = 11 unerwünschtes Ereignis, n = 6 Mangel an Wirksamkeit, n = 2 nicht compliant bezüglich Medikation, n = 11 Protokollabweichung, n = 12 freiwilliges Ausscheiden, n = 22 für Folgeuntersuchung verloren)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitraum der Studienaufnahme: innerhalb von 2 - 10 Tagen vor Randomisierung. Nachbeobachtungen in Wochen 7 und 8, in Woche 10 Sicherheits-Nachbeobachtung
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nein
a: nach CONSORT 2010.		

Patientenfluss im Flow-Chart gemäß CONSORT (Studie 303):

*Mehr als 1 Grund pro Patient für den Ausschluß während des Screening möglich.

Safety Population: alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben.

FAS (Full Analysis) Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Messwert nach Baseline für die Bestimmung der primären Wirksamkeit ergaben.

Tabelle 4-391 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 304

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit von 2 festen Vortioxetin Dosierungen (2,5 bzw. 5 mg einmal täglich) im Vergleich zu Placebo nach 8 Wochen Behandlung bei Patienten mit MDD
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo- und Referenzsubstanz-kontrolliert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nein
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: MDE gemäß DSM-IV-TR Kriterien (Klassifizierungscode 296.xx); Dauer des MDE bei Screening mindestens 3 Monate; MADRS Gesamtwert ≥ 22; Männer oder Frauen im Alter ≥ 18 bis ≤ 75 Jahre; weitere übliche Einschlusskriterien siehe Studienbericht.</p> <p>Ausschlusskriterien: Einnahme jeglicher Testsubstanz < 30 Tage vor Screening oder 5 Halbwertszeiten vor Screening - was länger ist, Einnahme von Vortioxetin in einer früheren klinischen Studie, gegenwärtige psychiatrische Erkrankung außer MDD (definiert mittels DSM-IV-TR, Mini); gegenwärtige oder vergangene manische oder hypomanische Phase; Schizophrenie, oder jegliche andere psychotische Erkrankung, einschließlich MDD mit psychotischen Merkmalen, mentale Verzögerung, organische mentale Erkrankung, oder mentale Erkrankung aufgrund eines allgemeinen medizinischen Zustands gemäß DSM-IV-TR; jegliche Erkrankung im Zusammenhang mit einer Substanz (außer Nikotin und Koffein) innerhalb der vergangenen 6 Monate gemäß DSM-IV-TR (sowie negatives Drogenscreening im Urin vor Baseline); gegenwärtige oder vergangene signifikante neurologische Erkrankung (einschließlich Epilepsie); neurodegenerative Erkrankung (Alzheimer, Parkinson, Multiple Sklerose, Huntington usw.); jegliche Achse II Erkrankung, die die Studie beeinflussen könnte; bekannte Sensibilität gegenüber Duloxetin, signifikantes Selbstmordrisiko</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		gemäß Untersuchendem, oder Wert ≥ 5 auf der 10-Punkte Skala (Selbstmordgedanken) des MADRS, oder Selbstmordversuch während der vorangehenden 6 Monate; gegenwärtige depressive Symptome gemäß Untersuchendem resistent gegenüber 2 adäquaten antidepressiven Behandlungen von jeweils mindestens 6-wöchiger Dauer; Elektrokrampftherapie innerhalb von 6 Monaten vor Screening; formale kognitive Therapie oder Verhaltenstherapie, systematische Psychotherapie bei Screening, oder Vorhaben während der Studie eine solche Therapie zu beginnen; weitere übliche Ausschlusskriterien siehe Studienbericht
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	ICON, USA 47 Studienzentren in USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Vortioxetin 2,5 mg/Tag (1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag); Vortioxetin 5 mg/Tag (1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag); Duloxetine 60 mg/Tag (1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag); Placebo: Placebo (1 Kapsel/Tag)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: Veränderung des HAMD ₂₄ Gesamtwertes (LSM) von Baseline nach 8 Wochen Behandlung (= Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik). Sekundäre Zielkriterien: Veränderung des HAMD ₂₄ Gesamtwertes (LSM) von Baseline in jeder Bestimmungswoche; Ansprechrate (Ansprechen: ≥ 50 % Reduktion des HAMD ₂₄ Gesamtwertes von Baseline) in jeder Bestimmungswoche; Remissionsrate in Woche 8 (Remission: MADRS Gesamtwert ≤ 10); anhaltendes Ansprechen (anhaltendes Ansprechen: ≥ 20 % Reduktion des HAMD ₂₄ Gesamtwertes von Baseline erzielt in Wochen 1 bis 7, und mindestens 50 % Reduktion von Baseline in Woche 8); Bestimmung der Veränderung von Baseline (LSM) des MADRS Gesamtwertes (auch von Baseline bis nach 8 Wochen Behandlung) (= Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik), des HAMA, des CGI-S und des MADRS-S, sowie Bestimmung des CGI-I (nach 8 Wochen = Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes) zu allen Untersuchungszeitpunkten; Bestimmung des SDS und HEA; ergänzend berichtet: Veränderung des HAMD ₁₇ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung (= Endpunkt

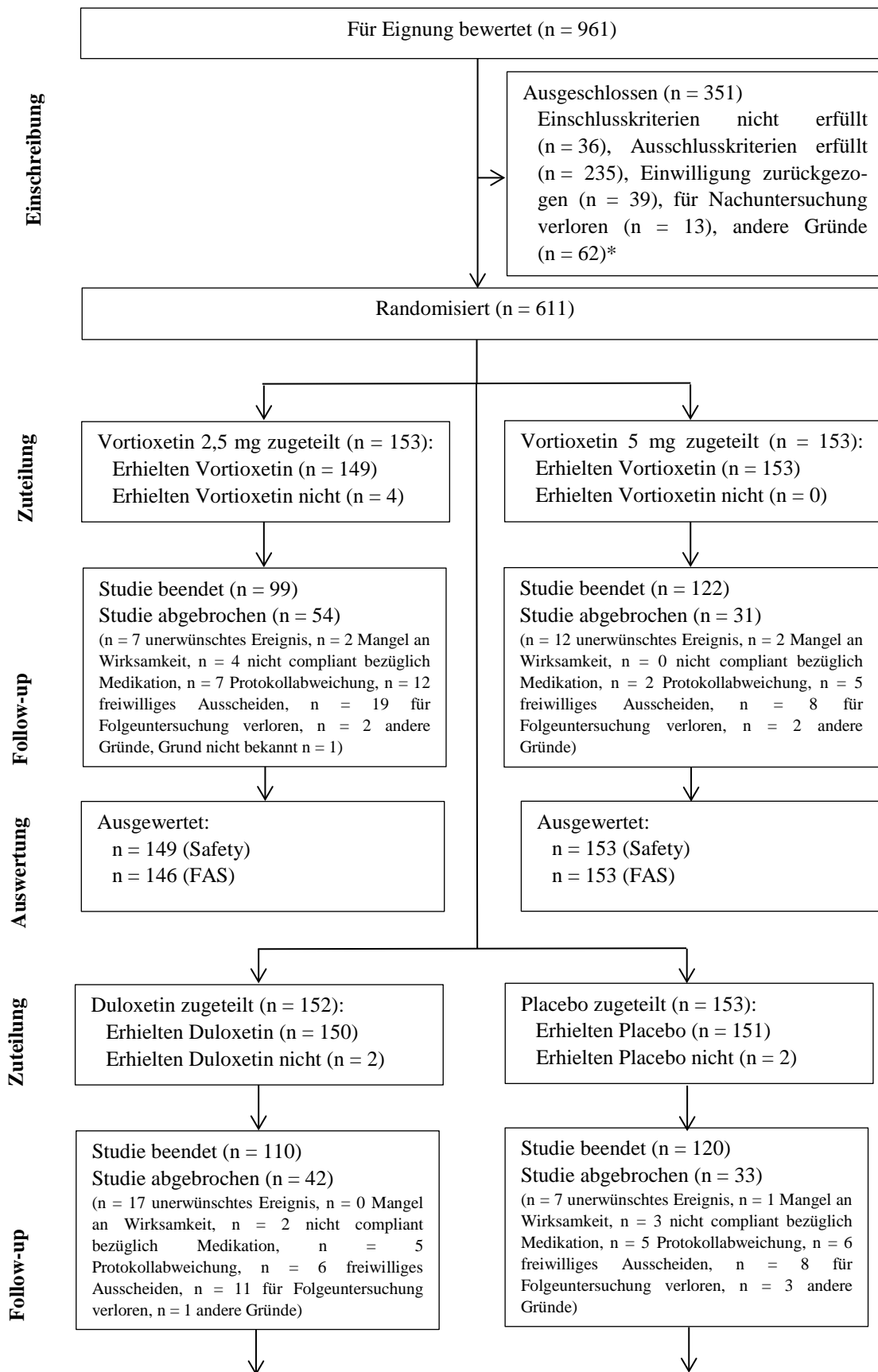
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Veränderung der depressiven Symptomatik); Ansprechrates (Ansprechen: $\geq 50\%$ Reduktion des MADRS Gesamtwertes von Baseline) nach 8 Wochen Behandlung; Remissionsrate in Woche 8 (Remission: HAMD₁₇ Gesamtwert ≤ 7); Veränderung des HAMD₂₄ Einzelsymptoms 8 und des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline bis Woche 6 (= Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten); unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate UEs, einzelne UEs); Gesamtrate schwerwiegender UEs; Gesamtrate Studienabbrüche und Studienabbruchrate aufgrund UEs.</p> <p>(HAMD = Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS = Montgomery-Asperg Rating Scale; CGI = Clinical Global Impression; SDS = Sheehan Disability Scale; HAMA = Hamilton Anxiety Scale; HEA = Health Economic Assessment).</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Wochen 0 (Baseline), 1, 2, 4, 6, 8 (außer SDS: Wochen 1, 2, 6, 8; HEA: Woche 8; MADRS-S: Wochen 1, 4, 8)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nein
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei einer angenommenen SD von 9,5 für die Veränderung des HAMD ₂₄ Gesamtwertes von Baseline (primärer Endpunkt) wurden insgesamt 560 auswertbare Patienten (140 pro Gruppe) benötigt, um mindestens 85 % Power für die Erfassung eines statistischen Unterschieds auf 0,025 Signifikanzniveau zwischen Vortioxetin-, Duloxetin- und Placebo-Gruppen mittels 2-sample T-Test zu erreichen. Zusätzlich wurden 51 Patienten aufgenommen, da es möglich gewesen sein könnte, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten nicht mehr verblindet waren (siehe auch 9)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalysen oder vorzeitigen Studienabbruch berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung via interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System (keine weiteren Details angegeben)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Für die Randomisierung der Studienteilnehmer und die Zuteilung der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Studienmedikation wurde ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System genutzt. Untersuchende Person oder Beauftragte/r erhielten zum Zeitpunkt der Zuteilung des Patienten zur Studie eine eindeutige Identifizierungsnummer für den Patienten, anhand welcher der Patient der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet wurde.</p> <p>Details zur Abgabe der Studienmedikation nicht angegeben.</p> <p>Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2.5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetin, n = 22 Placebo) nicht verblindet waren. Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<p>Mitarbeiter des Takeda Global Research and Development Center Inc. erstellten den Randomisierungsplan.</p> <p>Aufnahme in die Studie: keine Details angegeben; Zuteilung zur Gruppe: untersuchende Person bzw. Beauftragter</p>
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-System durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren a) Patient, b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Vortioxetin, Duloxetin und Placebo wurden in gleichen Kapseln verabreicht; das Aussehen der Interventionen war daher identisch
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Studienzentren mit < 8 eingeschlossenen Patienten wurde gemäß geografischer Lage zusammengefasst; alle statistischen Tests waren 2-seitig und wurden mit 95 % Konfidenzintervallen mit P-Werten auf 5 % Signifikanzlevel (statistisch signifikant bei $p < 0,05$) dargestellt; es wurde keine Anpassung aufgrund Multiplizität vorgenommen, außer diejenigen für primäre und konfirmatorische sekundäre Wirksamkeitsanalysen; deskriptive Statistik für kontinuierliche Variablen enthielt Anzahl Patienten, Mittelwert, SD bzw. SE, Minimum, Median, und Maximum. Für kategoriale</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Daten wurden Häufigkeit und Prozent angegeben.</p> <p>Die primären und sekundären Endpunkte wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA), mit Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und Basiswert als Kovariable (für GCI-I: GCI-S als Kovariable) anhand LOCF Methode ausgewertet; ergänzend wurde eine Analyse auf Basis der beobachteten Fälle (OC) durchgeführt; eine vordefinierte Sequenztestung zum Vergleich der 3 aktiven Behandlungsgruppen mit Placebo wurde durchgeführt, um auf Multiplizität zu prüfen; die Analysen wurden anhand FAS Population durchgeführt; sofern > 5 % aller Patienten der FAS Population schwerwiegende Protokollverstöße aufwiesen, wurden die Analysen bezüglich primären Endpunkt anhand PP Population durchgeführt; die Wirksamkeitsendpunkte wurden sequentiell mit Signifikanzniveau 0,05 getestet, wobei die sequentielle Testprozedur für alle folgenden Endpunkte gestoppt wurde sobald ein nicht-signifikanter Endpunkt ($p \geq 0,05$) resultierte; zusätzlich wurden GCI-S und GCI-I zum letzten Studienzeitpunkt mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test analysiert und gemäß Studienzentrum stratifiziert.</p> <p>Ansprechraten, anhaltendes Ansprechen, Remission und anhaltende Remission wurden mittels logistischer Regression, adjustiert anhand Basiswert und Behandlung, und gemäß LOCF und OC analysiert.</p> <p>Alle Sicherheitsauswertungen wurden mit deskriptiver Statistik beschrieben. Das Safety Set enthielt alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt wurden Subgruppenanalysen gemäß Alter (≤ 55 Jahre, > 55 Jahre; ≤ 65 Jahre, > 65 Jahre), Geschlecht, Ethnie (Kaukasier/in, Schwarze/r, Asiate/in, amerikanische/r Indianer/in oder Alaska nativ, Hawaiianer/in nativ oder andere/r pazifische/r Insulaner/in), Basis HAMD-Wert, Basis MADRS-Wert, und Basis HAMA-Wert (Baseline HAMD ₂₄ Wert ≤ 29 (median), > 29 (median); Baseline MADRS-Wert ≤ 30 (median), > 30 (median); Baseline HAMA-Wert ≤ 19 , > 19) durchgeführt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Vortioxetin 2,5 mg n = 153, Vortioxetin 5 mg n = 153, Duloxetine n = 152, Placebo n = 153, gesamt n = 611 b) Vortioxetin 2,5 mg n = 149, Vortioxetin 5 mg n = 153, Duloxetine n = 150, Placebo n = 151, gesamt n = 603 c) Vortioxetin 2,5 mg n = 146, Vortioxetin 5 mg n = 153, Duloxetine n = 149, Placebo n = 149, gesamt n = 597 (FAS Population)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<i>Vortioxetin 2,5 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 54) (n = 7 unerwünschtes Ereignis, n = 2 Mangel an Wirksamkeit, n = 4 nicht compliant bezüglich Medikation, n = 7 Protokollabweichung, n = 12 freiwilliges Ausscheiden, n = 19 für Folgeuntersuchung verloren, n = 2 andere Gründe, Grund nicht bekannt n = 1). <i>Vortioxetin 5 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 31) (n = 12 unerwünschtes Ereignis, n = 2 Mangel an Wirksamkeit, n = 0 nicht compliant bezüglich Medikation, n = 2 Protokollabweichung, n = 5 freiwilliges Ausscheiden, n = 8 für Folgeuntersuchung verloren, n = 2 andere Gründe). <i>Duloxetine:</i> Behandlung abgebrochen (n = 42) (n = 17 unerwünschtes Ereignis, n = 0 Mangel an Wirksamkeit, n = 2 nicht compliant bezüglich Medikation, n = 5 Protokollabweichung, n = 6 freiwilliges Ausscheiden, n = 11 für Folgeuntersuchung verloren, n = 1 andere Gründe). <i>Placebo:</i> Behandlung abgebrochen (n = 33) (n = 7 unerwünschtes Ereignis, n = 1 Mangel an Wirksamkeit, n = 3 nicht compliant bezüglich Medikation, n = 5 Protokollabweichung, n = 6 freiwilliges Ausscheiden, n = 8 für Folgeuntersuchung verloren, n = 3 andere Gründe)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitraum der Studienaufnahme: innerhalb von 2 - 10 Tagen vor Randomisierung. 1-wöchige Ausschleichphase sowie Sicherheits-Nachbeobachtung in Woche 12
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nein
a: nach CONSORT 2010.		

Patientenfluss im Flow-Chart gemäß CONSORT (Studie 304)



Ausgewertet: n = 150 (Safety) n = 149 (FAS)

Ausgewertet: n = 151 (Safety) n = 149 (FAS)

*Mehr als 1 Grund pro Patient für den Ausschluss während des Screening möglich (dies ist in Abbildung 10.a des Berichts nicht explizit so angegeben, wird jedoch angenommen).

Safety Population: alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben.

FAS Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Messwert nach Baseline für die Bestimmung der primären Wirksamkeit ergaben.

Tabelle 4-392 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 305

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit von 3 festen Vortioxetin Dosierungen (1 mg, 5 mg bzw. 10 mg einmal täglich) im Vergleich zu Placebo nach 8 Wochen Behandlung bei Patienten mit MDD
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nein
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: MDE gemäß DSM-IV-TR Kriterien (Klassifizierungscode 296.xx); Dauer des gegenwärtigen MDE mindestens 3 Monate; MADRS Gesamtwert ≥ 26; Männer oder Frauen im Alter ≥ 18 bis ≤ 75 Jahre; weitere übliche Einschlusskriterien siehe Studienbericht.</p> <p>Ausschlusskriterien: Einnahme jeglicher Testsubstanz < 30 Tage vor Screening oder 5 Halbwertszeiten vor Screening, Einnahme von Vortioxetin in einer früheren klinischen Studie, gegenwärtige psychiatrische Erkrankung außer MDD (definiert mittels DSM-IV-TR, Mini); gegenwärtige oder vergangene manische oder hypomanische Phase; Schizophrenie, oder jegliche andere psychotische Erkrankung, einschließlich MDD mit psychotischen Merkmalen, mentale Verzögerung, organische mentale Erkrankung, oder mentale Erkrankung aufgrund eines allgemeinen medizinischen Zustands gemäß DSM-IV-TR; jegliche Erkrankung im Zusammenhang mit einer Substanz (außer Nikotin und Koffein) innerhalb der vergangenen 6 Monate gemäß DSM-IV-TR (sowie negatives Drogenscreening im Urin vor Baseline); gegenwärtige oder vergangene signifikante neurologische Erkrankung (einschließlich Epilepsie); neurodegenerative Erkrankung (Alzheimer, Parkinson, Multiple Sklerose, Huntington usw.); jegliche Achse II Erkrankung, die die Studie beeinflussen könnte; signifikantes Selbstmordrisiko gemäß Untersuchendem, oder Wert ≥ 5 auf der 10-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Punkte Skala (Selbstmordgedanken) des MADRS, oder Selbstmordversuch während der vorangehenden 6 Monate; gegenwärtige depressive Symptome gemäß Untersuchendem resistent gegenüber 2 adäquaten antidepressiven Behandlungen von jeweils mindestens 6-wöchiger Dauer; Elektrokrampftherapie innerhalb von 6 Monaten vor Screening; formale kognitive Therapie oder Verhaltenstherapie, systematische Psychotherapie bei Screening, oder Vorhaben während der Studie eine solche Therapie zu beginnen; weitere übliche Ausschlusskriterien siehe Studienbericht
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	ICON, England / USA 62 Studienzentren in Europa, Asien, Australien und Südafrika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Vortioxetin 1 mg/Tag (1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag); Vortioxetin 5 mg/Tag (1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag); Vortioxetin 10 mg/Tag (1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag); Placebo (1 Kapsel/Tag)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: mittlere Veränderung des HAMD ₂₄ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung (= Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik). Sekundäre Zielkriterien: wichtige sekundäre Zielkriterien: mittlere Veränderung des SDS Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung; Mittelwert GCI-I in Woche 8 (= Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes); Ansprechrare bezüglich HAMD ₂₄ in Woche 8 (Ansprechen: $\geq 50\%$ Reduktion des HAMD ₂₄ Gesamtwertes von Baseline); mittlere Veränderung des HAMD ₂₄ Gesamtwertes von Baseline in Woche 8 bei Patienten mit Basiswert HAMA ≥ 20 ; Remissionsrate bezüglich MADRS in Woche 8 (Remission: MADRS Gesamtwert ≤ 10); weitere sekundäre Zielkriterien: mittlere Veränderung des HAMD ₂₄ Gesamtwertes von Baseline in anderen Untersuchungswochen; mittlere Veränderung des SDS Gesamtwertes von Baseline in anderen Untersuchungswochen; Mittelwert GCI-I in anderen Untersuchungswochen; Ansprechrare bezüglich HAMD ₂₄ in anderen Untersuchungswochen; mittlere Veränderung des HAMD ₂₄ Gesamtwertes von Baseline in anderen Untersuchungswochen bei Patienten

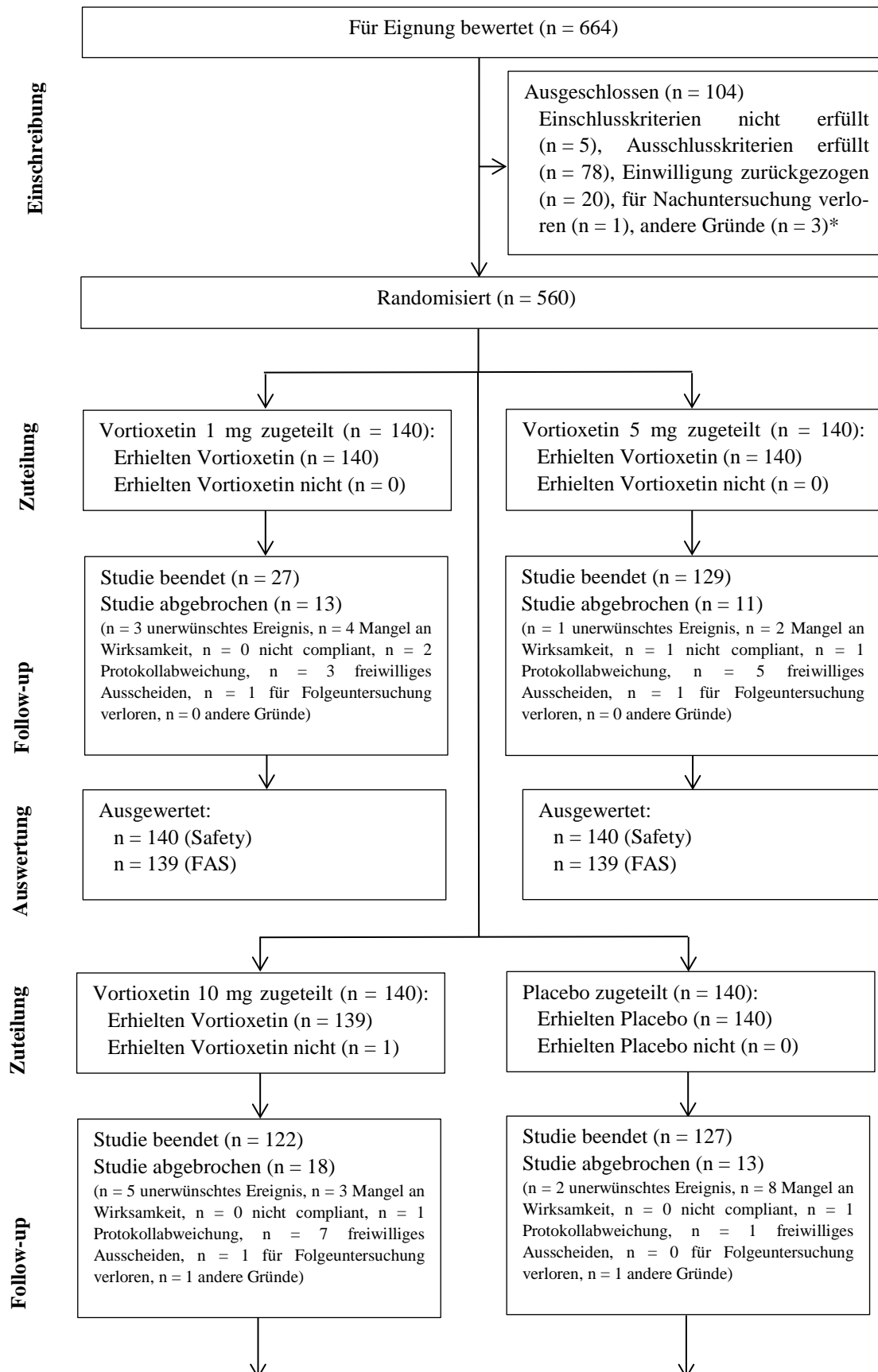
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit Basiswert HAMA ≥ 20; Remissionsrate bezüglich MADRS in anderen Untersuchungswochen; anhaltendes Ansprechen ab Woche 1 für Vortioxetin im Vergleich zu Placebo (anhaltendes Ansprechen: ≥ 20 % Reduktion des HAMD₂₄ Gesamtwertes von Baseline erzielt in Wochen 1 bis 6, und mindestens 50 % Reduktion von Baseline in Woche 8); mittlere Veränderung von Baseline des MADRS Gesamtwertes (auch von Baseline bis nach 8 Wochen Behandlung, = Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik), des HAMA, des CGI-S und des HAD, von 8 SF-36 Subscores, der Nutzung der Gesundheitsversorgung gemäß HEA Fragebogen in allen Untersuchungswochen;</p> <p>ergänzend berichtet: Veränderung des HAMD₁₇ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung (= Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik); Ansprechrates (Ansprechen: ≥ 50 % Reduktion des MADRS Gesamtwertes von Baseline) nach 8 Wochen Behandlung; Remissionsrate in Woche 8 (Remission: HAMD₁₇ Gesamtwert ≤ 7); Veränderung des HAMD₂₄ Einzelsymptoms 8 und des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline bis Woche 6 (= Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten); unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate UEs, einzelne UEs); Gesamtrate schwerwiegender UEs; Gesamtrate Studienabbrüche und Studienabbruchrate aufgrund UEs.</p> <p>(HAMD = Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS = Montgomery-Asperg Rating Scale; CGI = Clinical Global Impression; SDS = Sheehan Disability Scale; HAMA = Hamilton Anxiety Scale; HAD = Hospital Anxiety and Depression Scale; HEA = Health Economic Assessment).</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Wochen 0 (Baseline), 1, 2, 4, 6, 8 (außer HAD: Wochen 1, 4 und 8; SF-36: Wochen 2, 4 und 8; SDS: Wochen 1, 2, 6 und 8; HEA: Woche 8)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nein
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine SD von 9,5 wurde für die Veränderung des HAMD ₂₄ Gesamtwertes von Baseline angenommen; daher wurden insgesamt 560 Patienten (140 pro Behandlungsgruppe) kalkuliert, um eine mindestens 85 % Power für die Erfassung eines Unterschieds von 3.5

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zwischen Vortioxetin im Vergleich zu Placebo mittels 2-sample T-Test mit einem 2-seitigen Signifikanzlevel von 0,05 zu erreichen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalysen oder vorzeitigen Studienabbruch berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung via zentrales, interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System (keine weiteren Details angegeben)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Für die Randomisierung der Studienteilnehmer und die Zuteilung der Studienmedikation wurde ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System genutzt. Untersuchende Person oder Beauftragte/r erhielten zum Zeitpunkt der Zuteilung des Patienten zur Studie und des Behandlungsstarts eine eindeutige Identifizierungsnummer für den Patienten, anhand welcher der Patient der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet wurde. Der Randomisierungscode wurde für keinen Patienten gebrochen. Die Studienmedikation wurde in Behältnissen für jeweils 1 Woche ausgehändigt, die die jeweilige Studieninformation enthielten. Randomisierte Patienten erhielten 2 solche Behältnisse bei Besuch 2 (Baseline), 4, 5 und 6
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Mitarbeiter des Takeda Global Research and Development Center Inc. erstellten den Randomisierungsplan. Aufnahme in die Studie: keine Details angegeben; Zuteilung zur Gruppe: untersuchende Person bzw. Beauftragter
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-System durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren a) Patient, b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Vortioxetin und Placebo wurden in gleichen Kapseln verabreicht; das Aussehen der Interventionen war daher identisch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Studienzentren mit < 8 eingeschlossenen Patienten wurde gemäß geografischer Lage zusammengefasst; alle statistischen Tests waren 2-seitig und wurden mit 95 % Konfidenzintervallen mit P-Werten auf 5 % Signifikanzlevel (statistisch signifikant bei $p < 0,05$) dargestellt; es wurde keine Anpassung aufgrund Multiplizität vorgenommen, außer diejenigen für primäre und wichtige sekundäre Wirksamkeitsanalysen; deskriptive Statistik für kontinuierliche Variablen enthielt Anzahl Patienten, Mittelwert, SD bzw. SE, Minimum, Median, und Maximum. Für kategorische Daten wurden Häufigkeit und Prozent angegeben.</p> <p>Die Analyse der primären und sekundären Endpunkte wurde mittels MMRM durchgeführt. Gemäß Missing at Random Assumption wurde diese Analyse anhand OC Datenset unter Annahme einer nicht-strukturierten Kovarianzmatrix durchgeführt. Unterstützend wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA), mit Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und Basiswert als Kovariable (für GCI-I: GCI-S als Kovariable) anhand LOCF Methode ausgewertet; ergänzend wurde eine Analyse auf Basis der beobachteten Fälle (OC) durchgeführt; eine vordefinierte Sequenztestung zum Vergleich von 5 und 10 mg Vortioxetin mit Placebo wurde durchgeführt, um auf Multiplizität zu prüfen (1 mg Vortioxetin wurde nicht in die Testhierarchie aufgenommen, da diese Dosierung als unterhalb der minimal wirksamen Dosierung liegend angesehen wird); die Analysen wurden anhand FAS Population durchgeführt; sofern > 5 % aller Patienten der FAS Population schwerwiegende Protokollverstöße aufwiesen, wurden die Analysen bezüglich primären Endpunkt anhand PP Population durchgeführt; die Wirksamkeitsendpunkte wurden sequentiell mit Signifikanzniveau 0,05 getestet, wobei die sequentielle Testprozedur für alle folgenden Endpunkte gestoppt wurde sobald ein nicht-signifikanter Endpunkt ($p \geq 0,05$) resultierte; zusätzlich wurden GCI-S und GCI-I zum letzten Studienzeitpunkt mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test analysiert und gemäß Studienzentrum stratifiziert.</p> <p>Ansprechraten, anhaltendes Ansprechen, Remission und anhaltende Remission wurden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		mittels logistischer Regression, adjustiert anhand Basiswert und Behandlung, und gemäß LOCF und OC analysiert. Alle Sicherheitsauswertungen wurden mit deskriptiver Statistik beschrieben. Das Safety Set enthielt alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt wurden Subgruppenanalysen gemäß Alter (≤ 55 Jahre, > 55 Jahre; ≤ 65 Jahre, > 65 Jahre), Geschlecht, Ethnie (Kaukasier/in, Schwarze/r, Asiate/in, Andere (amerikanische/r Indianer/in oder Alaska nativ + Hawaiianer/in nativ oder andere/r pazifische/r Insulaner/in), Basis HAMD-Wert, Basis MADRS-Wert, und Basis HAMA-Wert (Baseline HAMD ₂₄ -Wert ≤ 33 (median), > 33 (median); Baseline MADRS-Wert ≤ 30 (median), > 30 (median); Baseline HAMA-Wert < 20 , ≥ 20) durchgeführt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Vortioxetin 1 mg n = 140, Vortioxetin 5 mg n = 140, Vortioxetin 10 mg n = 140, Placebo n = 140, gesamt n = 560 b) Vortioxetin 1 mg n = 140, Vortioxetin 5 mg n = 140, Vortioxetin 10 mg n = 139, Placebo n = 140, gesamt n = 559 c) Vortioxetin 1 mg n = 139, Vortioxetin 5 mg n = 139, Vortioxetin 10 mg n = 139, Placebo n = 139, gesamt n = 556 (FAS Population)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<i>Vortioxetin 1 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 13) (n = 3 unerwünschtes Ereignis, n = 4 Mangel an Wirksamkeit, n = 0 nicht compliant, n = 2 Protokollabweichung, n = 3 freiwilliges Ausscheiden, n = 1 für Folgeuntersuchung verloren, n = 0 andere Gründe). <i>Vortioxetin 5 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 11) (n = 1 unerwünschtes Ereignis, n = 2 Mangel an Wirksamkeit, n = 1 nicht compliant, n = 1 Protokollabweichung, n = 5 freiwilliges Ausscheiden, n = 1 für Folgeuntersuchung verloren, n = 0 andere Gründe). <i>Vortioxetin 10 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 18) (n = 5 unerwünschtes Ereignis, n = 3 Mangel an Wirksamkeit, n = 0 nicht compliant, n = 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokollabweichung, n = 7 freiwilliges Ausscheiden, n = 1 für Folgeuntersuchung verloren, n = 1 andere Gründe). <i>Placebo:</i> Behandlung abgebrochen (n = 13) (n = 2 unerwünschtes Ereignis, n = 8 Mangel an Wirksamkeit, n = 0 nicht compliant, n = 1 Protokollabweichung, n = 1 freiwilliges Ausscheiden, n = 0 für Folgeuntersuchung verloren, n = 1 andere Gründe)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitraum der Studienaufnahme: innerhalb von 2 - 10 Tagen vor Randomisierung. Sicherheits-Nachbeobachtung in Woche 12
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nein
a: nach CONSORT 2010.		

Patientenfluss im Flow-Chart gemäß CONSORT (Studie 305)

Auswertung

Ausgewertet:
n = 139 (Safety)
n = 139 (FAS)

Ausgewertet:
n = 140 (Safety)
n = 139 (FAS)

*Mehr als 1 Grund pro Patient für den Ausschluß während des Screening möglich.

Safety Population: alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben.

FAS Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Messwert nach Baseline für die Bestimmung der primären Wirksamkeit ergaben.

Tabelle 4-393 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 315

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit von 15 mg und 20 mg Vortioxetin täglich im Vergleich zu Placebo nach 8 Wochen Behandlung bei Patienten mit MDD
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nein
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: wiederholte MDD als primäre Diagnose gemäß DSM-IV-TR Kriterien (Klassifizierungscode 296.3x); der gegenwärtige MDE wurde anhand strukturierter klinischer Befragung nach DSM Erkrankungen (SCID) bestätigt; Dauer des gegenwärtigen MDE mindestens 3 Monate; MADRS Gesamtwert ≥ 26 bei Screening und Baseline; GCI-S ≥ 4 bei Screening und Baseline; Männer oder Frauen im Alter ≥ 18 bis ≤ 75 Jahre; weitere übliche Einschlusskriterien siehe Studienbericht.</p> <p>Ausschlusskriterien: Einnahme jeglicher Testsubstanz < 30 Tage vor Screening oder 5 Halbwertszeiten vor Screening, frühere Teilnahme an dieser Studie oder an einer Vortioxetin-Studie, gegenwärtige psychiatrische Erkrankung außer MDD (definiert mittels DSM-IV-TR, SCID); gegenwärtige oder vergangene manische oder hypomanische Phase; Schizophrenie, oder jegliche andere psychotische Erkrankung, einschließlich MDD mit psychotischen Merkmalen, mentale Verzögerung, organische mentale Erkrankung, oder mentale Erkrankung aufgrund eines allgemeinen medizinischen Zustands gemäß DSM-IV-TR; Alkohol- oder Drogenmissbrauch oder -Abhängigkeit (außer Nikotin und Koffein) gemäß DSM-IV-TR, der/die nicht mindestens 2 Jahre vor Screening in anhaltender voller Remission war (negatives Drogenscreening im Urin vor Baseline); gegenwärtige oder vergangene signifikante neurologische Erkrankung (einschließlich Epilepsie); neurodegenerative Erkrankung (Alzheimer,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Parkinson, Multiple Sklerose, Huntington usw.); jegliche Achse II Erkrankung, die die Studie beeinflussen könnte; gegenwärtige depressive Symptome gemäß Untersuchendem resistent gegenüber 2 adäquaten antidepressiven Behandlungen von jeweils mindestens 6-wöchiger Dauer; unzureichende Wirksamkeit von adäquater Duloxetin-Behandlung bei MDE in der Vorgeschichte; Elektrokrampftherapie, Stimulation des Vagusnervs, wiederholte transkraniale magnetische Stimulation innerhalb von 6 Monaten vor Screening; gegenwärtige formale kognitive Therapie oder Verhaltenstherapie, systematische Psychotherapie, oder Vorhaben während der Studie eine solche Therapie zu beginnen; signifikantes Selbstmordrisiko gemäß Untersuchendem, oder Wert ≥ 5 auf der 10-Punkte Skala (Selbstmordgedanken) des MADRS, oder Selbstmordversuch während der vorangehenden 6 Monate; weitere übliche Ausschlusskriterien siehe Studienbericht</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Verschiedene Institute (Quintiles USA, Acurian USA, ICON USA u.a.), Takeda Global Research & Development Center 58 Studienzentren in USA</p>
5	<p>Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Vortioxetin 15 mg/Tag (1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag): 10 mg/Tag Vortioxetin während der 1. Behandlungswoche, 15 mg Vortioxetin/Tag während der restlichen 7 Behandlungswochen; Vortioxetin 20 mg/Tag (1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag): 10 mg/Tag Vortioxetin während der 1. Behandlungswoche, 20 mg Vortioxetin/Tag während der restlichen 7 Behandlungswochen; Duloxetin 60 mg/Tag (1 Kapsel formuliert in einer Kapsel/Tag): 30 mg/Tag Duloxetin während der 1. Behandlungswoche, 60 mg Duloxetin/Tag während der restlichen 7 Behandlungswochen; Placebo (1 Kapsel/Tag)</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäres Zielkriterium: Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung (= Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik). Sekundäre Zielkriterien: Ansprechrate bezüglich MADRS in Woche 8 (Ansprechen: ≥ 50 % Reduktion des MADRS Gesamtwertes von Baseline); Mittelwert CGI-I in Woche 8 (= Endpunkt Veränderung des</p>

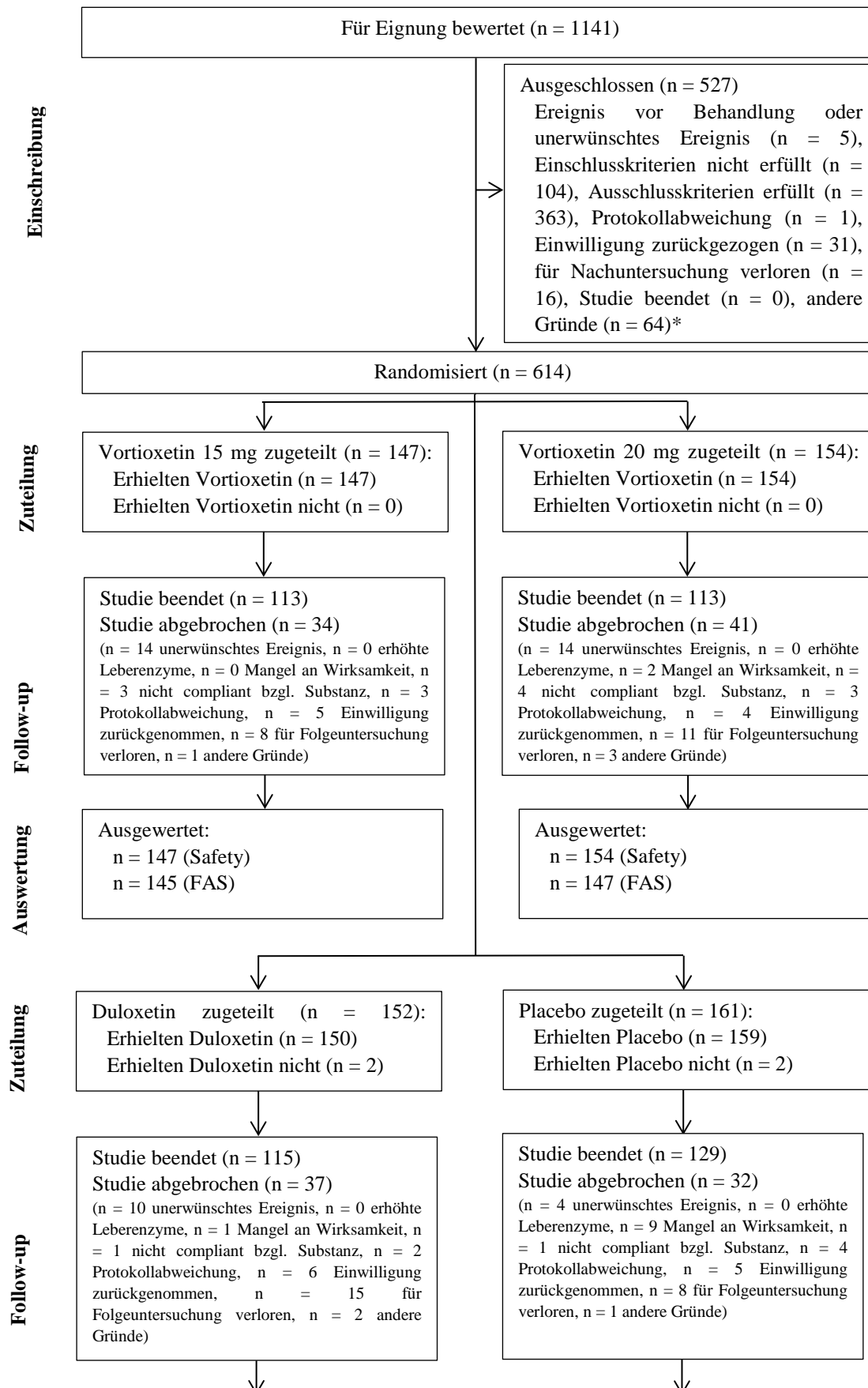
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Allgemeinzustandes); Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline in Woche 8 bei Patienten mit Basiswert HAMA ≥ 20; Remissionsrate bezüglich MADRS in Woche 8 (Remission: MADRS Gesamtwert ≤ 10); Veränderung des SDS Gesamtwertes von Baseline in Woche 8;</p> <p>ergänzend wurden Veränderung CGI-S von Baseline bis Woche 8, Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline bis Woche 8 (= Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten), unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate UEs, einzelne UEs), Gesamtrate schwerwiegender UEs, Gesamtrate Studienabbrüche und Studienabbruchrate aufgrund UEs erfasst.</p> <p>(MADRS = Montgomery-Asperg Rating Scale; CGI = Clinical Global Impression; SDS = Sheehan Disability Scale, HAMA = Hamilton Anxiety Scale).</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Wochen 0 (Baseline), 1, 2, 4, 6, 8 (SDS: Wochen 0, 6 und 8)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nein
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine SD von 9,5 wurde für die Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline angenommen; daher wurden insgesamt etwa 600 Patienten (150 pro Behandlungsgruppe) kalkuliert, um eine mindestens 80 % Power für die Erfassung eines Unterschieds von 3,5 zwischen einer Vortioxetin-Dosierung und Placebo mittels 2-sample T-Test mit einem 2-seitigen Signifikanzlevel von 0,025 zu erreichen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalysen oder vorzeitigen Studienabbruch berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung via zentrales, interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System (keine weiteren Details angegeben)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung, Stratifizierung gemäß des sexuellen Funktionsstatus des Patienten (normal oder nicht normal, anhand Basis-ASEX-Werten ermittelt), innerhalb jedes Stratum wurde die Randomisierung der Patienten im Studienzentrum in die Behandlungen anhand on-demand Randomisierungsliste für das jeweilige Studienzentrum ausgeglichen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Für die Randomisierung der Studienteilnehmer und die Zuteilung der Studienmedikation wurde ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System genutzt. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Die Patienten erhielten die Studienmedikation in Behältnissen bei Besuch 2 (Baseline), 3, 4, 5, 6, 7 und 8
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste: nicht explizit angegeben (vermutlich Mitarbeiter des Takeda Global Reserach & Development Center). Aufnahme in die Studie: untersuchende Person bzw. Auftraggeber; Zuteilung zur Gruppe: untersuchende Person bzw. Auftraggeber
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-System durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren a) Patient, b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Vortioxetin, Duloxetine und Placebo wurden in gleichen Kapseln verabreicht; das Aussehen der Interventionen war daher identisch
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Tests, 95 % Konfidenzintervalle und P-Werte waren 2-seitig und wurden auf 5 % Signifikanzlevel ausgewertet; es wurde keine Anpassung aufgrund von Multiplizität vorgenommen, außer für primäre und sekundäre Wirksamkeitsanalysen; deskriptive Statistik für kontinuierliche Variablen enthielt Anzahl, Mittelwert, SD bzw. SE, Minimum, Median, und Maximum. Für kategorische Daten wurden Anzahl und Prozent der Patienten für jede Kategorie angegeben. Die primären und sekundären Endpunkte wurden mittels MMRM Kovarianzanalyse mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung, Studienzentrum, Woche, Interaktion Behandlung / Woche, und Basiswert / Woche (für GCI-I: GCI-S als Kovariable) als feste Effekte durchgeführt. Gemäß Missing at Random Assumption wurde diese Analyse anhand OC Datenset durchgeführt. Unterstützend wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA), mit Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und Basiswert als Kovariable (für GCI-I: GCI-S als Kovariable) anhand LOCF Methode ausgewertet; ergänzend wurde eine Analyse auf Basis der beobachteten Fälle (OC) durchgeführt; eine vordefinierte Sequenztestung auf Signifikanzniveau 0.025 bezüglich 15 und 20 mg Vortioxetin wurde durchgeführt, um 2-seitigen Typ I Fehler betreffend Wirksamkeitsendpunkten auszuschließen; die sequentielle Testprozedur für alle folgenden Endpunkte wurde gestoppt, sobald ein nicht-signifikanter Endpunkt ($p \geq 0,025$) resultierte; die Analysen wurden anhand FAS Population durchgeführt; sofern > 5 % aller Patienten der FAS Population schwerwiegende Protokollverstöße aufwiesen, wurden die Analysen bezüglich primären Endpunkt anhand PP Population durchgeführt; zusätzlich wurden GCI-S und GCI-I zum letzten Studienzeitpunkt mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test analysiert und gemäß Studienzentrum stratifiziert. Ansprechraten und Remission wurden mittels logistischer Regression, adjustiert anhand Basiswert und Behandlung, und gemäß LOCF und OC analysiert.</p> <p>Alle Sicherheitsauswertungen wurden mit deskriptiver Statistik beschrieben. Das Safety Set enthielt alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt wurden Subgruppenanalysen gemäß Alter (≤ 55 , > 55 Jahre), Geschlecht, Ethnie (Kaukasier/in (oder Weisse/r inkl. Hispanier/in)), Schwarze/r, Asiate/in, amerikanische/r Indianer/in oder Alaska nativ, Hawaiianer/in nativ oder andere/r pazifische/r Insulaner/in), Basis MADRS-Wert (≤ 31 (median), > 31 (median)), Basis HAMA-Wert (< 20 , ≥ 20), und Basis-Status Sexualfunktion (normal, abnormal) durchgeführt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Vortioxetin 15 mg n = 147, Vortioxetin 20 mg n = 154, Duloxetine n = 152, Placebo n = 161, gesamt n = 614 b) Vortioxetin 15 mg n = 147, Vortioxetin 20 mg n = 154, Duloxetine n = 150, Placebo n = 159, gesamt n = 610 c) Vortioxetin 15 mg n = 145, Vortioxetin 20 mg n = 147, Duloxetine n = 146, Placebo n = 153, gesamt n = 591 (FAS Population)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<i>Vortioxetin 15 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 34) (n = 14 unerwünschtes Ereignis, n = 0 erhöhte Leberenzyme, n = 0 Mangel an Wirksamkeit, n = 3 nicht compliant bzgl. Substanz, n = 3 Protokollabweichung, n = 5 Einwilligung zurückgenommen, n = 8 für Folgeuntersuchung verloren, n = 1 andere Gründe). <i>Vortioxetin 20 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 41) (n = 14 unerwünschtes Ereignis, n = 0 erhöhte Leberenzyme, n = 2 Mangel an Wirksamkeit, n = 4 nicht compliant bzgl. Substanz, n = 3 Protokollabweichung, n = 4 Einwilligung zurückgenommen, n = 11 für Folgeuntersuchung verloren, n = 3 andere Gründe). <i>Duloxetine:</i> Behandlung abgebrochen (n = 37) (n = 10 unerwünschtes Ereignis, n = 0 erhöhte Leberenzyme, n = 1 Mangel an Wirksamkeit, n = 1 nicht compliant bzgl. Substanz, n = 2 Protokollabweichung, n = 6 Einwilligung zurückgenommen, n = 15 für Folgeuntersuchung verloren, n = 2 andere Gründe). <i>Placebo:</i> Behandlung abgebrochen (n = 32) (n = 4 unerwünschtes Ereignis, n = 0 erhöhte Leberenzyme, n = 9 Mangel an Wirksamkeit, n = 1 nicht compliant bzgl. Substanz, n = 4 Protokollabweichung, n = 5 Einwilligung zurückgenommen, n = 8 für Folgeuntersuchung verloren, n = 1 andere Gründe)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitraum der Studienaufnahme: innerhalb von 2 - 10 Tagen vor Randomisierung. Sicherheits-Nachbeobachtung in Woche 12
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nein

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

Patientenfluss im Flow-Chart gemäß CONSORT (Studie 315)

Auswertung

Ausgewertet:
n = 150 (Safety)
n = 146 (FAS)

Ausgewertet:
n = 159 (Safety)
n = 153 (FAS)

*Mehr als 1 Grund pro Patient für den Ausschluss während des Screening möglich.

Safety Population: alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben.

FAS Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Messwert nach Baseline für die Bestimmung der primären Wirksamkeit ergaben.

Tabelle 4-394 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 316

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit von 10 mg und 20 mg Vortioxetin täglich im Vergleich zu Placebo nach 8 Wochen Behandlung bei Patienten mit MDD
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nein
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: wiederholte MDD als primäre Diagnose gemäß DSM-IV-TR Kriterien (Klassifizierungscode 296.3x); der gegenwärtige MDE wurde anhand strukturierter klinischer Befragung nach DSM Erkrankungen (SCID) bestätigt; Dauer des gegenwärtigen MDE mindestens 3 Monate; MADRS Gesamtwert ≥ 26 bei Screening und Baseline; GCI-S ≥ 4 bei Screening und Baseline; Männer oder Frauen im Alter ≥ 18 bis ≤ 75 Jahre; weitere übliche Einschlusskriterien siehe Studienbericht.</p> <p>Ausschlusskriterien: Einnahme jeglicher Testsubstanz < 30 Tage vor Screening oder 5 Halbwertszeiten vor Screening, frühere Teilnahme an dieser Studie oder an einer Vortioxetin-Studie, gegenwärtige psychiatrische Erkrankung außer MDD (definiert mittels DSM-IV-TR, SCID); gegenwärtige oder vergangene manische oder hypomanische Phase; Schizophrenie, oder jegliche andere psychotische Erkrankung, einschließlich MDD mit psychotischen Merkmalen, mentale Verzögerung, organische mentale Erkrankung, oder mentale Erkrankung aufgrund eines allgemeinen medizinischen Zustands gemäß DSM-IV-TR; Alkohol- oder Drogenmißbrauch oder - Abhängigkeit (außer Nikotin und Koffein) gemäß DSM-IV-TR, der/die nicht mindestens 2 Jahre vor Screening in anhaltender voller Remission war (negatives Drogenscreening im Urin vor Baseline); gegenwärtige oder vergangene signifikante neurologische Erkrankung (einschließlich Epilepsie); neurodegenerative Erkrankung (Alzheimer,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Parkinson, Multiple Sklerose, Huntington usw.); jegliche Achse II Erkrankung, die die Studie beeinflussen könnte; gegenwärtige depressive Symptome gemäß Untersuchendem resistent gegenüber 2 adäquaten antidepressiven Behandlungen von jeweils mindestens 6-wöchiger Dauer; Elektrokrampftherapie, Stimulation des Vagusnervs, wiederholte transkraniale magnetische Stimulation innerhalb von 6 Monaten vor Screening; gegenwärtige formale kognitive Therapie oder Verhaltenstherapie, systematische Psychotherapie, oder Vorhaben während der Studie eine solche Therapie zu beginnen; signifikantes Selbstmordrisiko gemäß Untersuchendem, oder Wert ≥ 5 auf der 10-Punkte Skala (Selbstmordgedanken) des MADRS, oder Selbstmordversuch während der vorangehenden 6 Monate; weitere übliche Ausschlusskriterien siehe Studienbericht</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Verschiedene Insitute (Quintiles USA, ICON USA, MMS USA u.a.), Takeda Global Reserach & Development Center 37 Studienzentren in USA</p>
5	<p>Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Vortioxetin 10 mg/Tag (1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag) während 8 Behandlungswochen; Vortioxetin 20 mg/Tag (1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag): 10 mg/Tag Vortioxetin während der 1. Behandlungswoche, 20 mg Vortioxetin/Tag während der restlichen 7 Behandlungswochen; Placebo (1 Kapsel/Tag)</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäres Zielkriterium: Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung (= Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik). Sekundäre Zielkriterien: Ansprechrate bezüglich MADRS in Woche 8 (Ansprechen: ≥ 50 % Reduktion des MADRS Gesamtwertes von Baseline); Mittelwert GCI-I in Woche 8 (= Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes); Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline in Woche 8 bei Patienten mit Basiswert HAMA ≥ 20; Remissionsrate bezüglich MADRS in Woche 8 (Remission: MADRS Gesamtwert ≤ 10); Veränderung des SDS Gesamtwertes von Baseline in Woche 8; ergänzend wurden Veränderung CGI-S von Baseline bis zu den Erhebungszeitpunkten,</p>

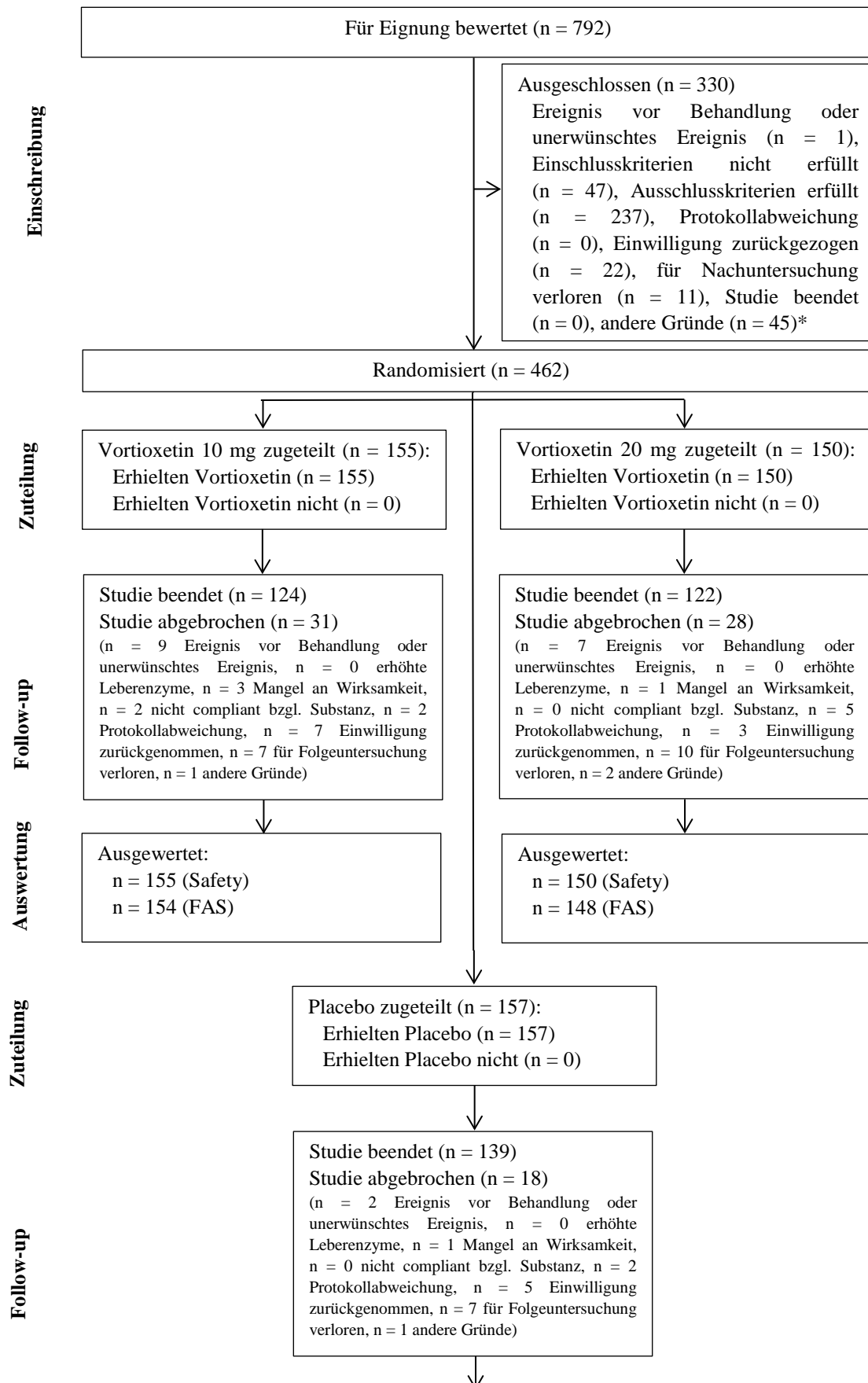
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline bis Woche 8 (= Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten), unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate UEs, einzelne UEs), Gesamtrate schwerwiegender UEs, Gesamtrate Studienabbrüche und Studienabbruchrate aufgrund UEs erfasst. (MADRS = Montgomery-Asperg Rating Scale; CGI = Clinical Global Impression; SDS = Sheehan Disability Scale, HAMA = Hamilton Anxiety Scale). Erhebungszeitpunkte: Wochen 0 (Baseline), 1, 2, 4, 6, 8 (SDS: Wochen 0, 6 und 8)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nein
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine SD von 9,5 wurde für die Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline angenommen; daher wurden insgesamt etwa 450 Patienten (150 pro Behandlungsgruppe) kalkuliert, um eine mindestens 80 % Power für die Erfassung eines Unterschieds von 3,5 zwischen einer Vortioxetin-Dosierung und Placebo mittels 2-sample T-Test mit einem 2-seitigen Signifikanzlevel von 0,025 zu erreichen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalysen oder vorzeitigen Studienabbruch berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung via ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System (keine weiteren Details angegeben)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung, Stratifizierung gemäß des sexuellen Funktionsstatus des Patienten (normal oder nicht normal, anhand Basis-ASEX-Werten ermittelt), innerhalb jedes Stratum wurde die Randomisierung der Patienten im Studienzentrum in die Behandlungen anhand on-demand Randomisierungsliste für das jeweilige Studienzentrum ausgeglichen
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Für die Randomisierung der Studienteilnehmer und die Zuteilung der Studienmedikation wurde ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System genutzt. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		kontaktierten dieses System bei Baseline, um den Patienten zu randomisieren, bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Die Patienten erhielten die Studienmedikation in Behältnissen bei Besuch 2 (Baseline), 3, 4, 5, 6, 7 und 8
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste: nicht explizit angegeben (vermutlich Mitarbeiter des Takeda Global Research & Development Center). Aufnahme in die Studie: untersuchende Person bzw. Beauftragter; Zuteilung zur Gruppe: untersuchende Person bzw. Beauftragter
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren a) Patient, b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Vortioxetin und Placebo wurden in gleichen Kapseln verabreicht; das Aussehen der Interventionen war daher identisch
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Tests, 95 % Konfidenzintervalle und P-Werte waren 2-seitig und wurden auf 5 % Signifikanzlevel ausgewertet; es wurde keine Anpassung aufgrund von Multiplizität vorgenommen, außer für primäre und sekundäre Wirksamkeitsanalysen; deskriptive Statistik für kontinuierliche Variablen enthielt Anzahl der Patienten, Mittelwert, SD bzw. SE, Minimum, Median, und Maximum. Für kategorische Daten wurden Anzahl und Prozent der Patienten für jede Kategorie angegeben. Prozentangaben wurden anhand aller Werte des Denominators berechnet. Fehlende Werte wurden separat kategorisiert, wenn passend und notwendig. Fehlende Werte wurden durch LOCF Methode ergänzt, außer für fehlende Einzelwerte einer Mehrfach-Bewertung (hier: Kalkulation eines Gesamtscores mit SAS Funktion CEIL). Sofern > 20 % der Werte fehlten wurde der Gesamtwert als fehlend angesehen. Fehlende Sicherheitsdaten wurden nicht ergänzt. Alle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>statistischen Analysen wurden mit SAS (Version 9.1.3, Unix Plattform) berechnet. Die primären und sekundären Endpunkte wurden mittels MMRM Kovarianzanalyse mit Behandlung, Studienzentrum, Woche, Interaktion Behandlung / Woche, und Basiswert / Woche (für GCI-I: GCI-S als Kovariable) als feste Effekte durchgeführt. Vergleiche zwischen den Vortioxetin-Dosierungen und Placebo wurden für alle Parameter durchgeführt - diese Analysen wurden gemäß Missing at Random Assumption anhand OC Datenset durchgeführt. Unterstützend wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA), mit Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und Basiswert als Kovariable (für GCI-I: GCI-S als Kovariable) anhand LOCF und OC (beobachtete Fälle) Methoden ausgewertet; zusätzlich wurden GCI-S und GCI-I zum letzten Studienzeitpunkt mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test analysiert und gemäß Studienzentrum stratifiziert. Ansprechraten und Remission wurden mittels logistischer Regression, adjustiert anhand Basiswert und Behandlung, und gemäß LOCF und OC analysiert; eine vordefinierte Sequenztestung auf Signifikanzniveau 0.025 bezüglich 10 und 20 mg Vortioxetin wurde durchgeführt, um 2-seitigen Typ I Fehler betreffend Wirksamkeitsendpunkten auszuschließen; die sequentielle Testprozedur für alle folgenden Endpunkte wurde gestoppt, sobald ein nicht-signifikanter Endpunkt ($p \geq 0,025$) resultierte; die Analysen wurden anhand FAS Population durchgeführt; sofern > 5 % aller Patienten der FAS Population schwerwiegende Protokollverstöße aufwiesen, wurden die Analysen bezüglich primären Endpunkt anhand PP Population durchgeführt. Alle Sicherheitsauswertungen wurden mit deskriptiver Statistik beschrieben. Das Safety Set enthielt alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt wurden Subgruppenanalysen gemäß Alter (≤ 55 Jahre, > 55 Jahre), Geschlecht, Ethnie (Kaukasier/in (oder Weisse/r inkl. Hispanier/in), Schwarze/r, Asiate/in, amerikanische/r Indianer/in oder Alaska nativ, Hawaiianer/in nativ oder andere/r pazifische/r Insulaner/in), Basis MADRS-Wert (Baseline MADRS-Wert ≤ 32 (median), > 32 (median)), Basis HAMA-Wert (< 20 , ≥ 20), und Basis-Status

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sexualfunktion (normal, abnormal) durchgeführt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Vortioxetin 10 mg n = 155, Vortioxetin 20 mg n = 150, Placebo n = 157, gesamt n = 462 b) Vortioxetin 10 mg n = 155, Vortioxetin 20 mg n = 150, Placebo n = 157, gesamt n = 462 c) Vortioxetin 10 mg n = 154, Vortioxetin 20 mg n = 148, Placebo n = 155, gesamt n = 457 (FAS Population)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<i>Vortioxetin 10 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 31) (n = 9 Ereignis vor Behandlung oder unerwünschtes Ereignis, n = 0 erhöhte Leberenzyme, n = 3 Mangel an Wirksamkeit, n = 2 nicht compliant bzgl. Substanz, n = 2 Protokollabweichung, n = 7 Einwilligung zurückgenommen, n = 7 für Folgeuntersuchung verloren, n = 1 andere Gründe). <i>Vortioxetin 20 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 28) (n = 7 Ereignis vor Behandlung oder unerwünschtes Ereignis, n = 0 erhöhte Leberenzyme, n = 1 Mangel an Wirksamkeit, n = 0 nicht compliant bzgl. Substanz, n = 5 Protokollabweichung, n = 3 Einwilligung zurückgenommen, n = 10 für Folgeuntersuchung verloren, n = 2 andere Gründe). <i>Placebo:</i> Behandlung abgebrochen (n = 18) (n = 2 Ereignis vor Behandlung oder unerwünschtes Ereignis, n = 0 erhöhte Leberenzyme, n = 1 Mangel an Wirksamkeit, n = 0 nicht compliant bzgl. Substanz, n = 2 Protokollabweichung, n = 5 Einwilligung zurückgenommen, n = 7 für Folgeuntersuchung verloren, n = 1 andere Gründe)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitraum der Studienaufnahme: innerhalb von 2 - 10 Tagen vor Randomisierung. Sicherheits-Nachbeobachtung in Woche 12
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

Patientenfluss im Flow-Chart gemäß CONSORT (Studie 316)

Auswertung

Ausgewertet: n = 157 (Safety) n = 155 (FAS)

*Mehr als 1 Grund pro Patient für den Ausschluß während des Screening möglich.

Safety Population: alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben.

FAS Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Messwert nach Baseline für die Bestimmung der primären Wirksamkeit ergaben

Tabelle 4-395 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 317

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit von 10 mg und 15 mg Vortioxetin täglich im Vergleich zu Placebo nach 8 Wochen Behandlung bei Patienten mit MDD
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nein
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: wiederholte MDD als primäre Diagnose gemäß DSM-IV-TR Kriterien (Klassifizierungscode 296.3x); der gegenwärtige MDE wurde anhand strukturierter klinischer Befragung nach DSM Erkrankungen (SCID) durch einen zentralen Bewerter bestätigt; Dauer des gegenwärtigen MDE mindestens 3 Monate; MADRS Gesamtwert ≥ 26 bei Screening und Baseline, durch einen zentralen Bewerter bestätigt; GCI-S ≥ 4 bei Screening und Baseline; Männer oder Frauen im Alter ≥ 18 bis ≤ 75 Jahre; weitere übliche Einschlusskriterien siehe Studienbericht.</p> <p>Ausschlusskriterien: Einnahme jeglicher Testsubstanz < 30 Tage vor Screening oder 5 Halbwertszeiten vor Screening, frühere Teilnahme an dieser Studie oder an einer Vortioxetin-Studie, gegenwärtige psychiatrische Erkrankung außer MDD (definiert mittels DSM-IV-TR, SCID); gegenwärtige oder vergangene manische oder hypomanische Phase; Schizophrenie, oder jegliche andere psychotische Erkrankung, einschließlich MDD mit psychotischen Merkmalen, mentale Verzögerung, organische mentale Erkrankung, oder mentale Erkrankung aufgrund eines allgemeinen medizinischen Zustands gemäß DSM-IV-TR; Alkohol- oder Drogenmissbrauch oder -Abhängigkeit (außer Nikotin und Koffein) gemäß DSM-IV-TR, der/die nicht mindestens 2 Jahre vor Screening in anhaltender voller Remission war (negatives Drogenscreening im Urin vor Baseline); gegenwärtige oder vergangene signifikante neurologische</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Erkrankung (einschließlich Epilepsie); neurodegenerative Erkrankung (Alzheimer, Parkinson, Multiple Sklerose, Huntington usw.); jegliche Achse II Erkrankung, die die Studie beeinflussen könnte; gegenwärtige depressive Symptome gemäß Untersuchendem resistent gegenüber 2 adäquaten antidepressiven Behandlungen von jeweils mindestens 6-wöchiger Dauer; Elektrokrampftherapie, Stimulation des Vagusnervs, wiederholte transkraniale magnetische Stimulation innerhalb von 6 Monaten vor Screening; gegenwärtige formale kognitive Therapie oder Verhaltenstherapie, systematische Psychotherapie, oder Vorhaben während der Studie eine solche Therapie zu beginnen; signifikantes Selbstmordrisiko gemäß Untersuchendem, oder Wert ≥ 5 auf der 10-Punkte Skala (Selbstmordgedanken) des MADRS, oder Selbstmordversuch während der vorangehenden 6 Monate; weitere übliche Ausschlusskriterien siehe Studienbericht
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Verschiedene Institute (Quintiles USA, ICON USA, MMS USA u.a.), Takeda Global Research & Development Center 65 Studienzentren in USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Vortioxetin 10 mg/Tag (1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag) während 8 Behandlungswochen; Vortioxetin 15 mg/Tag (1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag): 10 mg/Tag Vortioxetin während der 1. Behandlungswoche, 15 mg Vortioxetin/Tag während der restlichen 7 Behandlungswochen; Placebo (1 Kapsel/Tag)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung (= Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik). Sekundäre Zielkriterien: Ansprechrate bezüglich MADRS in Woche 8 (Ansprechen: ≥ 50 % Reduktion des MADRS Gesamtwertes von Baseline); Mittelwert GCI-I in Woche 8 (= Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes); Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline in Woche 8 bei Patienten mit Basiswert HAMA ≥ 20 ; Remissionsrate bezüglich MADRS in Woche 8 (Remission: MADRS Gesamtwert ≤ 10); Veränderung des SDS Gesamtwertes von Baseline in Woche 8;

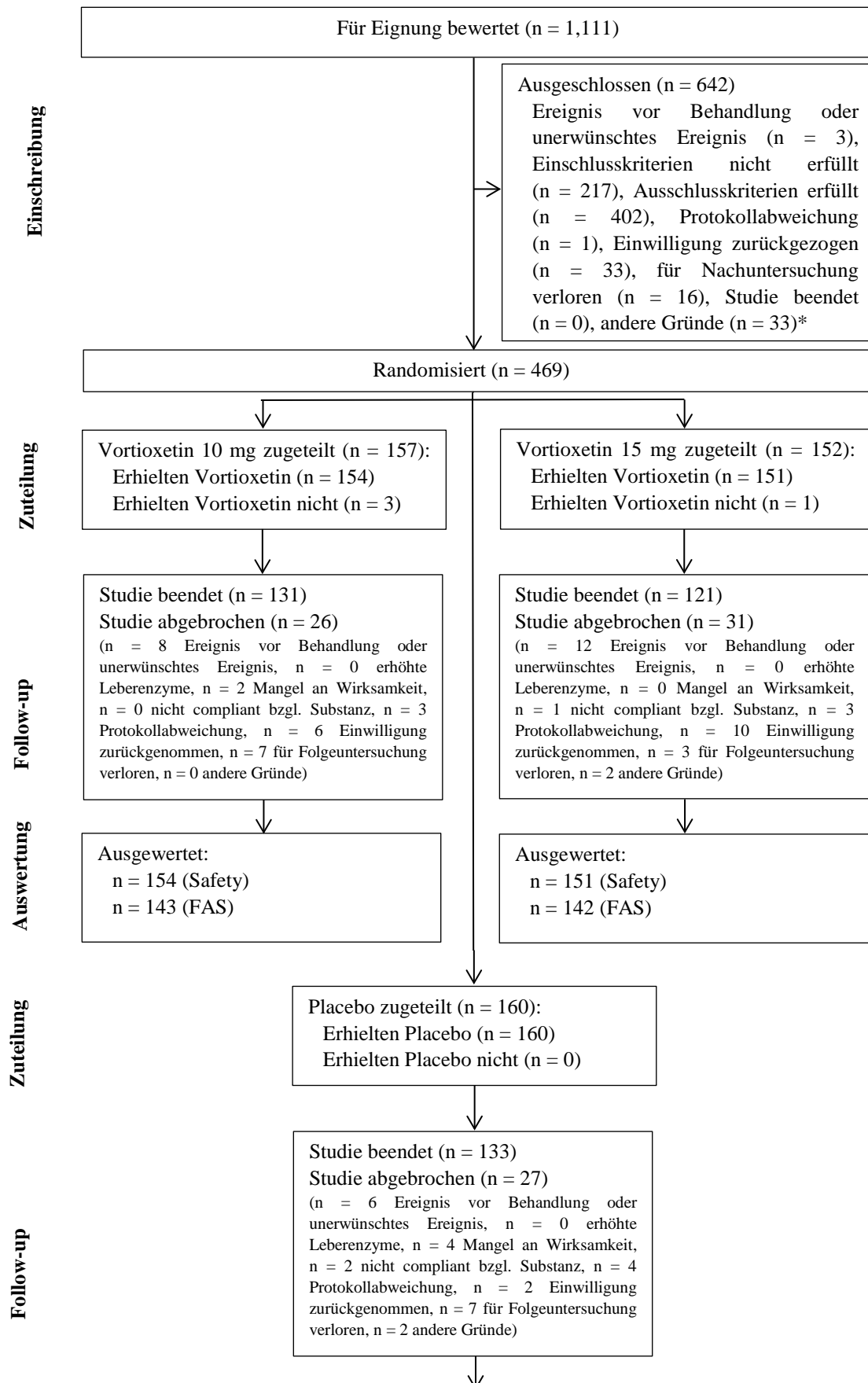
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ergänzend wurden Veränderung CGI-S von Baseline bis zu den Erhebungszeitpunkten, Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline bis Woche 8 (= Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten), unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate UEs, einzelne UEs), Gesamtrate schwerwiegender UEs, Gesamtrate Studienabbrüche und Studienabbruchrate aufgrund UEs erfasst. (MADRS = Montgomery-Asperg Rating Scale; CGI = Clinical Global Impression; SDS = Sheehan Disability Scale, HAMA = Hamilton Anxiety Scale). Erhebungszeitpunkte: Wochen 0 (Baseline), 1, 2, 4, 6, 8 (SDS: Wochen 0, 6 und 8)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nein
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine SD von 9,5 wurde für die Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline angenommen; daher wurden insgesamt etwa 450 Patienten (150 pro Behandlungsgruppe) kalkuliert, um eine mindestens 80 % Power für die Erfassung eines Unterschieds von 3,5 zwischen einer Vortioxetin-Dosierung und Placebo mittels 2-sample T-Test mit einem 2-seitigen Signifikanzlevel von 0,025 zu erreichen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalysen oder vorzeitigen Studienabbruch berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung via ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System (keine weiteren Details angegeben)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung, Stratifizierung gemäß des sexuellen Funktionsstatus des Patienten (normal oder nicht normal, anhand Basis-ASEX-Werten ermittelt), innerhalb jedes Stratum wurde die Randomisierung der Patienten im Studienzentrum in die Behandlungen anhand on-demand Randomisierungsliste für das jeweilige Studienzentrum ausgeglichen
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Für die Randomisierung der Studienteilnehmer und die Zuteilung der Studienmedikation wurde ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System genutzt. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System zum Zeitpunkt des Screening, um die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline, um den Patienten zu randomisieren, bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Die Patienten erhielten die Studienmedikation in Behältnissen bei Besuch 2 (Baseline), 3, 4, 5, 6</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Erstellung der Randomisierungsliste: nicht explizit angegeben (vermutlich Mitarbeiter des Takeda Global Reserach & Development Center). Aufnahme in die Studie: untersuchende Person bzw. Beauftragter; Zuteilung zur Gruppe: untersuchende Person bzw. Beauftragter</p>
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren a) Patient, b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet</p>
11b	<p>Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen</p>	<p>Vortioxetin und Placebo wurden in gleichen Kapseln verabreicht; das Aussehen der Interventionen war daher identisch</p>
12	Statistische Methoden	
12a	<p>Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien</p>	<p>Alle statistischen Tests, 95 % Konfidenzintervalle und P-Werte waren 2-seitig und wurden auf 5 % Signifikanzlevel ausgewertet; es wurde keine Anpassung aufgrund von Multiplizität vorgenommen, außer für primäre und sekundäre Wirksamkeitsanalysen; deskriptive Statistik für kontinuierliche Variablen enthielt Anzahl der Patienten, Mittelwert, SD bzw. SE, Minimum, Median, und Maximum. Für kategorische Daten wurden Anzahl und Prozent der Patienten für jede Kategorie angegeben. Prozentangaben wurden anhand aller Werte des Denominators berechnet. Fehlende Werte wurden separat kategorisiert, wenn passend und notwendig. Fehlende Werte wurden durch LOCF Methode ergänzt, außer für fehlende Einzelwerte einer Mehrfach-Bewertung (hier: Kalkulation eines Gesamtscores mit SAS Funktion CEIL). Sofern > 20 % der Werte fehlten wurde der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gesamtwert als fehlend angesehen. Fehlende Sicherheitsdaten wurden nicht ergänzt. Alle statistischen Analysen wurden mit SAS (Version 9.1.3, Unix Plattform) berechnet. Die primären und sekundären Endpunkte wurden mittels MMRM Kovarianzanalyse mit Behandlung, Studienzentrum, Woche, Interaktion Behandlung / Woche, und Basiswert / Woche (für GCI-I: GCI-S als Kovariable) als feste Effekte durchgeführt. Vergleiche zwischen den Vortioxetin-Dosierungen und Placebo wurden für alle Parameter durchgeführt - diese Analysen wurden gemäß Missing at Random Assumption anhand OC Datenset durchgeführt. Unterstützend wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA), mit Behandlung und Studienzentrum als feste Faktoren und Basiswert als Kovariable (für GCI-I: GCI-S als Kovariable) anhand LOCF und OC (beobachtete Fälle) Methoden ausgewertet; zusätzlich wurden GCI-S und GCI-I zum letzten Studienzeitpunkt mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test analysiert und gemäß Studienzentrum stratifiziert. Ansprechraten und Remission wurden mittels logistischer Regression, adjustiert anhand Basiswert und Behandlung, und gemäß LOCF und OC analysiert;</p> <p>eine vordefinierte Sequenztestung auf Signifikanzniveau 0,025 bezüglich 10 und 15 mg Vortioxetin wurde durchgeführt, um 2-seitigen Typ I Fehler betreffend Wirksamkeitsendpunkten auszuschließen; die sequentielle Testprozedur für alle folgenden Endpunkte wurde gestoppt, sobald ein nicht-signifikanter Endpunkt ($p \geq 0,025$) resultierte; die Analysen wurden anhand FAS Population durchgeführt; sofern > 5 % aller Patienten der FAS Population schwerwiegende Protokollverstöße aufwiesen, wurden die Analysen bezüglich primären Endpunkt anhand PP Population durchgeführt. Alle Sicherheitsauswertungen wurden mit deskriptiver Statistik beschrieben. Das Safety Set enthielt alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt wurden Subgruppenanalysen gemäß Alter (≤ 55 , > 55), Geschlecht, Ethnie (Kaukasier/in (oder Weisse/r inkl. Hispanier/in), Schwarze/r, Asiate/in, amerikanische/r Indianer/in oder Alaska nativ, Hawaiianer/in nativ oder andere/r pazifische/r Insulaner/in), Basis MADRS-Wert (≤ 34 (median), > 34)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(median)), Basis HAMA-Wert (< 20, ≥ 20) und Basis-Status Sexualfunktion (normal, abnormal) durchgeführt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Vortioxetin 10 mg n = 157, Vortioxetin 15 mg n = 152, Placebo n = 160, gesamt n = 469 b) Vortioxetin 10 mg n = 154, Vortioxetin 15 mg n = 151, Placebo n = 160, gesamt n = 465 c) Vortioxetin 10 mg n = 143, Vortioxetin 15 mg n = 142, Placebo n = 149, gesamt n = 434 (FAS Population)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<i>Vortioxetin 10 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 26) (n = 8 Ereignis vor Behandlung oder unerwünschtes Ereignis, n = 0 erhöhte Leberenzyme, n = 2 Mangel an Wirksamkeit, n = 0 nicht compliant bzgl. Substanz, n = 3 Protokollabweichung, n = 6 Einwilligung zurückgenommen, n = 7 für Folgeuntersuchung verloren, n = 0 andere Gründe). <i>Vortioxetin 15 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 31) (n = 12 Ereignis vor Behandlung oder unerwünschtes Ereignis, n = 0 erhöhte Leberenzyme, n = 0 Mangel an Wirksamkeit, n = 1 nicht compliant bzgl. Substanz, n = 3 Protokollabweichung, n = 10 Einwilligung zurückgenommen, n = 3 für Folgeuntersuchung verloren, n = 2 andere Gründe). <i>Placebo:</i> Behandlung abgebrochen (n = 27) (n = 6 Ereignis vor Behandlung oder unerwünschtes Ereignis, n = 0 erhöhte Leberenzyme, n = 4 Mangel an Wirksamkeit, n = 2 nicht compliant bzgl. Substanz, n = 4 Protokollabweichung, n = 2 Einwilligung zurückgenommen, n = 7 für Folgeuntersuchung verloren, n = 2 andere Gründe)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitraum der Studienaufnahme: innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung. Sicherheits-Nachbeobachtung in Woche 12
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nein

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

Patientenfluss im Flow-Chart gemäß CONSORT (Studie 317)

Auswertung

Ausgewertet: n = 160 (Safety) n = 149 (FAS)

*Mehr als 1 Grund pro Patient für den Ausschluß während des Screening möglich.

Safety Population: alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben.

FAS Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Messwert nach Baseline für die Bestimmung der primären Wirksamkeit ergaben

Tabelle 4-396 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **11492A**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von 5 mg und 10 mg Vortioxetin täglich im Vergleich zu Placebo nach 6 Wochen Behandlung bei Patienten mit MDD
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nein
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: MDE als primäre Diagnose gemäß DSM-IV-TR Kriterien (Klassifizierungscode 296.xx); Dauer des gegenwärtigen MDE mindestens 3 Monate und < 12 Monate bei Screening; MADRS Gesamtwert ≥ 30; ambulante Männer oder Frauen im Alter ≥ 18 bis ≤ 65 Jahre; weitere übliche Einschlusskriterien siehe Studienbericht.</p> <p>Ausschlusskriterien: jegliche gegenwärtige psychiatrische Erkrankung außer MDD (definiert mittels DSM-IV-TR, MINI); gegenwärtige oder vergangene manische oder hypomanische Phase; Schizophrenie, oder jegliche andere psychotische Erkrankung, einschließlich MDD mit psychotischen Merkmalen, mentale Verzögerung, organische mentale Erkrankung, oder mentale Erkrankung aufgrund eines allgemeinen medizinischen Zustands gemäß DSM-IV-TR; jegliche Abhängigkeit von einer Substanz (außer Nikotin und Koffein) innerhalb der vorangehenden 6 Monate gemäß DSM-IV-TR; gegenwärtige oder vergangene, klinisch signifikante neurologische Erkrankung (einschließlich Epilepsie); jegliche neurodegenerative Erkrankung (z.B. Alzheimer, Parkinson, Multiple Sklerose, Huntington); jegliche Achse II Erkrankung, die die Studie beeinflussen könnte; Elektrokrampftherapie innerhalb von 6 Monaten vor Screening; gegenwärtige formale kognitive Therapie oder Verhaltenstherapie, systematische Psychotherapie, oder Vorhaben während der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studie eine solche Therapie zu beginnen; signifikantes Selbstmordrisiko gemäß Untersuchendem, oder Wert ≥ 5 auf der 10-Punkte Skala (Selbstmordgedanken) des MADRS; vorherige Behandlung mit Venlafaxin nicht wirksam; gegenwärtige depressive Symptome gemäß Untersuchendem resistent gegenüber 2 adäquaten antidepressiven Behandlungen von jeweils mindestens 6-wöchiger Dauer; Einnahme jeglicher Testsubstanz innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor Screening; frühere Teilnahme an dieser Studie oder an einer Vortioxetin-Studie, weitere übliche Ausschlusskriterien siehe Studienbericht</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>H. Lundbeck A/S, Quintiles (Zentrallabor), Trident Clinical Research Pty Ltd. (Australia, Monitoring), Noréns Clinical Research AB (Schweden, Monitoring)</p> <p>49 Studienzentren in 11 Ländern: Österreich (3), Australien (3), Kanada (5), Tschechien (7), Finnland (8), Frankreich (7), Italien (2), Malaysia (2), Slowakei (5), Spanien (1), Schweden (6)</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Vortioxetin 5 mg/Tag und 10 mg/Tag</u> (1 Tablette formuliert in einer Kapsel; Einnahme von 2 Kapseln/Tag (1 Verum, 1 Placebo), Ausschleichphase: Vortioxetin 5 mg-Gruppe 2 Kapseln Placebo/Tag bzw. Vortioxetin 10 mg-Gruppe: Woche 1 Einnahme von Vortioxetin 5 mg/Tag (Einnahme von 2 Kapseln/Tag (1 Verum, 1 Placebo)), Woche 2 Einnahme von 2 Kapseln Placebo/Tag; <u>Placebo</u> ((1 Kapsel formuliert in einer (zweiten) Kapsel; Einnahme von 2 Kapseln Placebo/Tag), Ausschleichphase: Placebo (2 Kapseln/Tag); <u>Venlafaxin Woche 1</u>: Tage 1-4 75 mg/Tag, Tage 5-7 150 mg/Tag (jeweils 1 Kapsel Verum formuliert in einer (zweiten) Kapsel; Einnahme von 2 Kapseln/Tag (1 Verum, 1 Placebo), <u>Wochen 2-8</u>: 225 mg/Tag (jeweils 1 Kapsel Verum formuliert in einer (zweiten) Kapsel; Einnahme von 2 Kapseln Verum/Tag), Ausschleichphase: Venlafaxin 150 mg/Tag in Woche 1: Einnahme von 2 Kapseln/Tag (1 Verum, 1 Placebo)), Venlafaxin 75 mg/Tag in Woche 2: Einnahme von 2 Kapseln/Tag (1 Verum, 1 Placebo). Die Patienten erhielten 2 Kapseln/Tag, um die Verblindung zu gewährleisten; die genaue Angabe der Anzahl Kapseln Placebo und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Verum pro Tag wurde abgeleitet und ist im Studienbericht nicht im Detail angegeben
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium: MADRS Gesamtwert</p> <p>Sekundäre Zielkriterien: MADRS Einzelwerte und Gesamtwert (Veränderung Gesamtwert von Baseline nach 6 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik), MADRS₆ Gesamtwert, MADRS-IVR Wert, HAMD₂₄ Einzelwerte und Gesamtwert (Veränderung Gesamtwert von Baseline nach 6 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik), HAMD₁₇ Gesamtwert (Veränderung von Baseline nach 6 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik), HAMD-ANX Gesamtwert, HAMD₆ Gesamtwert, CGI-S und CGI-I Werte (CGI-I Wert nach 6 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes), HAMA Einzelwerte und Gesamtwert, SCL-90-R, Anteil Patienten mit Ansprechrage (Response) auf die Behandlung (definiert als $\geq 50\%$ Reduktion des MADRS Gesamtwertes vom Basiswert, $\geq 50\%$ Reduktion des HAMD₁₇ Gesamtwertes vom Basiswert, oder GCI-I Wert ≤ 2, post-hoc analysiert: $\geq 50\%$ Reduktion des HAMD₂₄ Gesamtwertes vom Basiswert), Anteil Patienten mit Remission (definiert als MADRS Gesamtwert ≤ 10, HAMD₁₇ Gesamtwert ≤ 7 oder GCI-S Wert ≤ 2), Anteil Patienten mit anhaltender Response auf die Behandlung (definiert als $\geq 50\%$ Reduktion des MADRS Gesamtwertes vom Basiswert in Woche 1, anhaltend bis Woche 6); ergänzend wurden Veränderung des HAMD₂₄ Einzelsymptoms 8 und des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline bis Woche 6 (= Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten), unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate UEs, einzelne UEs), Gesamtrate schwerwiegender UEs, Gesamtrate Studienabbrüche und Studienabbruchrate aufgrund UEs erfasst.</p> <p>(MADRS = Montgomery-Asperg Rating Scale; HAMD = Hamilton Rating Scale for Depression; SCL = Symptom Checklist; CGI = Clinical Global Impression; HAMA = Hamilton Anxiety Scale).</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Wochen 0 (Baseline), 1, 2, 3, 4, 6 (MADRS-IVR: Wochen 0, 6; GCI-I: 1, 2, 3, 4, 5, 6; SCL-90-R: 0, 1, 3, 6)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn,	Nein

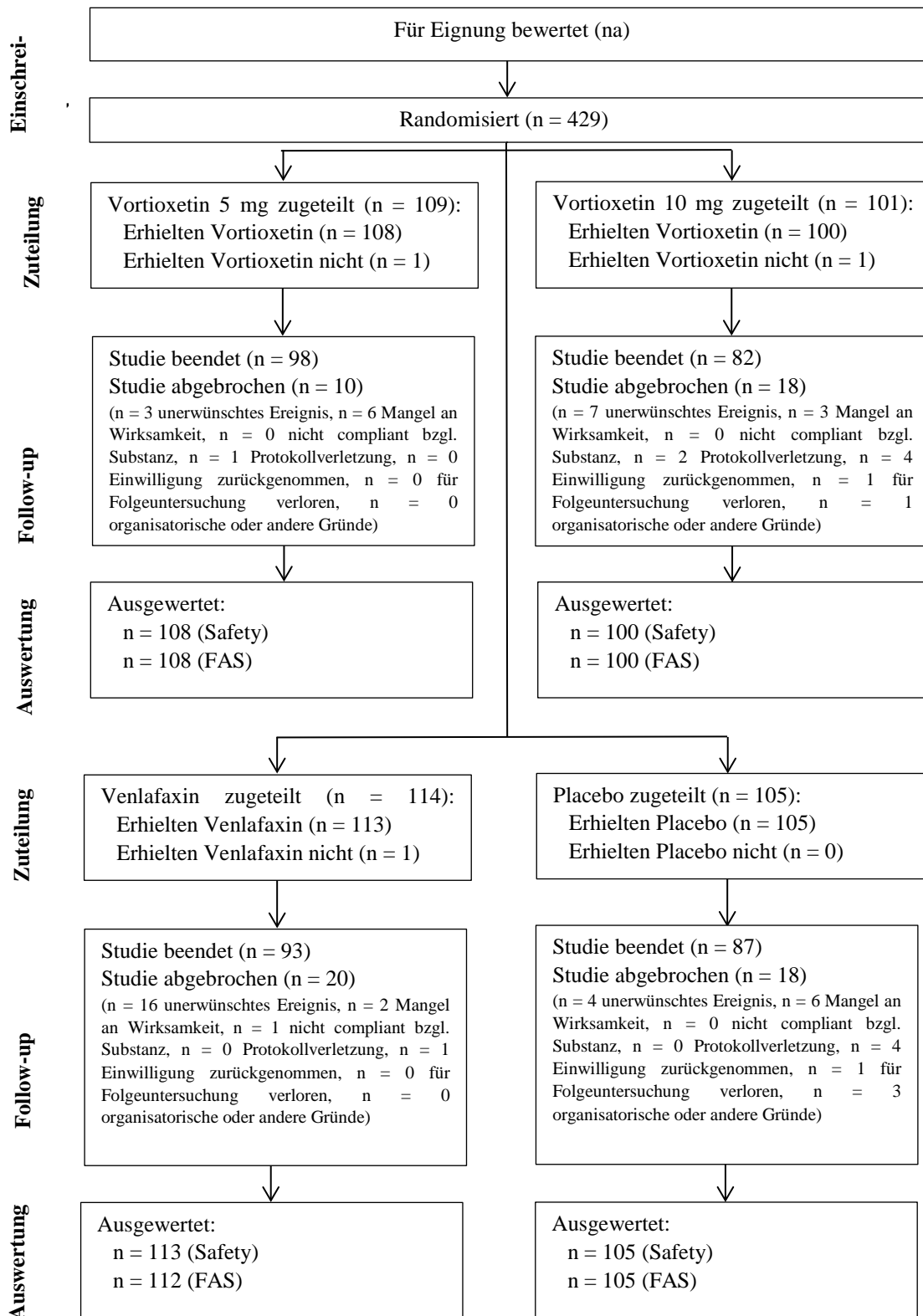
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde geplant mindestens 384 Patienten mit DSM-IV-TR Diagnose eines MDE randomisiert in die doppelblinde Phase der Studie aufzunehmen. Bei 96 Patienten pro Behandlungsgruppe und einer SD von 9 Punkten wäre die Power einen wahren Effekt von 3,7 Punkten im MADRS Gesamtwert in Woche 6 mittels LOCF zu erzielen 80 %
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalysen oder vorzeitigen Studienabbruch berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Erstellung der Randomisierungs-codes mittels Computer
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Jeder Patient erhielt zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs eine Screening-Nummer. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes im Verhältnis 1:1:1:1 zugeteilt. Es wurden Randomisierungsnummern für insgesamt 1,248 Patienten (312 Nummern für jede Behandlungsgruppe) vorbereitet. Die Randomisierung wurde als Blockrandomisierung in Blöcken von 4 vorgenommen. Die 4-stellige Randomisierungsnummer wurde fortlaufend zugeteilt, beginnend mit der niedrigsten verfügbaren Zahl
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Kodierung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten, wovon je 1 Exemplar bei H. Lundbeck A/S bzw. beim Untersuchenden oder Pharmazeut aufbewahrt wurde. Alle Umschläge, außer 8 verloren gegangenen, wurden am Ende der Studie gesammelt. Der Randomisierungscode wurde für 1 Patient versehentlich gebrochen; dieser Patient vollendete die Studie jedoch zuvor und wurde daher nicht aus der Studie ausgeschlossen. Weder Untersuchende, noch jedwede Person, die direkt im Studienzentrum oder beim Sponsor mit der Studie befasst war, hatten vor dem Blinded-Data-Review Meeting davon Kenntnis welche Behandlung die Patienten erhalten hatten. Die Patienten erhielten die Studienmedikation in Behältnissen für 1 Woche bei jedem Besuch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung des Randomisierungs-codes mittels Computer durch H. Lundbeck A/S. Aufnahme in die Studie: nicht angegeben; Zuteilung zur Gruppe: nicht angegeben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Weder Untersuchende, noch jedwede Person, die direkt im Studienzentrum oder beim Sponsor mit der Studie befasst war, hatten vor dem Blinded-Data-Review Meeting davon Kenntnis welche Behandlung die Patienten erhalten hatten. Dadurch waren a) Patient, b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Interventionen wurden als bräunlich-rote Kapseln von identischem Aussehen verabreicht
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es wurden 4 Hypothesen für die primäre Wirksamkeitsanalyse aufgestellt, adjustiert für Multiplizität anhand geschlossenem Testprozedere, das die Hypothesen hierarchisch aufgestellt, und auf 5 % Signifikanzniveau getestet solange die vorherige Hypothese verworfen wurde. Die Testreihenfolge war: H1 Kein Unterschied zwischen Vortioxetin 10 mg und Placebo in Woche 6 H2 Kein Unterschied zwischen Vortioxetin 5 mg und Placebo in Woche 6 H3 Kein Unterschied zwischen Vortioxetin 10 mg und Placebo in Woche 1 H4 Kein Unterschied zwischen Vortioxetin 5 mg und Placebo in Woche 1. Das Testprozedere wird gestoppt, wenn eine Hypothese nicht verworfen wird; darauffolgende Hypothesen werden nicht getestet und werden folglich als kein signifikanter Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo dargestellt. Statistische Analyse des primären und der sekundären Zielparameter (außer Response, Remission und anhaltende Response): Kovarianzanalyse (ANCOVA) (FAS, LOCF sowie OC) mit Behandlung und Zentrum als fixe Faktoren und Basiswert als Kovariable (für GCI-I: adjustiert mittels Basis-GCI-S), und gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) (OC). Die Analysen wurden mit der PP Population wiederholt. Response, Remission und anhaltende Response wurden hingegen mittels paarweisem χ^2 und Fisher's Exact Test, und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zusätzlich mittels logistischer Regressionsanalyse, adjustiert an Basiswert, Zentrum und Behandlung (OC und LOCF) bestimmt. GCI-S und GCI-I beim letzten Besuch wurden zusätzlich mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test und stratifiziert auf das Zentrum analysiert.</p> <p>Die Annahmen des ANCOVA Modells für die primäre Wirksamkeitsanalyse auf Normalität und Gleichheit der Varianzen wurde exploratorisch durch Inspektionen, Tests auf Normalität, und Bartlett's Test auf Gleichheit der Varianzen untersucht. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde als Sensitivitätsanalyse mit dem nicht-parametrischen Kruskal-Wallis Test wiederholt.</p> <p>Der Einfluss von Kovariablen auf die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde anhand ANCOVA Modell untersucht indem Zentrum, Land, Geschlecht, Basisgewicht, BMI, LBM, Alter, und Basiswerte der Wirksamkeitsparameter als Kovariablen und Interaktion mit der Behandlung eingefügt wurden. Subgruppenanalysen wurden in Abhängigkeit des Ergebnisses durchgeführt.</p> <p>Für APTS und APRS Patienten, die nicht in der FAS Population waren, wurden LOCF (Basiswert) Analysen bis Woche 6 durchgeführt, um den Einfluss von Studienabbruch vor der ersten Wirksamkeitsbestimmung zu erfassen.</p> <p>Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurden bei Patienten mit Studienabbruch nicht-parametrische Sensitivitätsanalysen mit worst rank und unter Berücksichtigung von Zeit und Grund für den Studienabbruch in Woche 6 durchgeführt.</p> <p>Alle statistischen Tests waren 2-seitig und wurden auf 5 % Signifikanzlevel ausgewertet, außer wenn anderslautend angegeben.</p> <p>Alle Zentren, die nicht zu allen Behandlungsgruppen (FAS) beitrugen, wurden kombiniert. Die Zentren eines Landes wurden kombiniert. Wenn ein kombiniertes Zentrum ebenfalls nicht zu allen Behandlungsgruppen beitrug wurde es mit dem kleinsten nicht-kombinierten Zentrum dieses Landes kombiniert.</p> <p>Fehlende Werte wurden durch LOCF Methode ergänzt, außer für fehlende Einzelwerte einer Mehrfach-Bewertung (hier: Kalkulation eines Gesamtscores mit SAS Funktion CEIL). Sofern > 20 % der Werte fehlten wurde der Gesamtwert als fehlend</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>angesehen.</p> <p>Inzidenzen der UEs, Studienabbruch (gesamt), und Studienabbruch aufgrund von UEs bzw. Mangel an Wirksamkeit pro Behandlungsgruppe wurden explorativ anhand Fisher's exact Test verglichen. Die Zeit bis zur ersten unerwünschten Ereignis wurde in Subgruppen anhand Kaplan-Meier Plots, log-rank Test und Cox Modell analysiert. Die Beziehung zwischen Studienabbruch und Behandlungsdauer wurde anhand life-table Methoden analysiert</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die Endpunkte MADRS Gesamtwert (primärer Endpunkt) und HAMD₂₄ Gesamtwert wurden Subgruppenanalysen gemäß Basis-MADRS Gesamtwert (≥ 35, < 35) durchgeführt.</p> <p>Für die Endpunkte Studienabbruch aufgrund von UEs, Gesamtrate UEs, schwerwiegende UEs und einzelne UEs wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich Geschlecht durchgeführt. Für die Endpunkte Gesamtrate UEs und einzelne UEs wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich Alter (≤ 50 Jahre, > 50 Jahre) und Anzahl der Tage seit letzter Menstruation vor der ersten Einnahme der Medikation (≤ 7, 8-14, 15-21, 22-35, > 35 Tage) durchgeführt</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Vortioxetin 5 mg n = 109, Vortioxetin 10 mg n = 101, Venlafaxin n = 114, Placebo n = 105, gesamt n = 429</p> <p>b) Vortioxetin 5 mg n = 108, Vortioxetin 10 mg n = 100, Venlafaxin n = 113, Placebo n = 105, gesamt n = 426</p> <p>c) Vortioxetin 5 mg n = 108, Vortioxetin 10 mg n = 100, Venlafaxin n = 112, Placebo n = 105, gesamt n = 425 (FAS Population)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><i>Vortioxetin 5 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 10) (n = 3 unerwünschtes Ereignis, n = 6 Mangel an Wirksamkeit, n = 0 nicht compliant bzgl. Substanz, n = 1 Protokollverletzung, n = 0 Einwilligung zurückgenommen, n = 0 für Folgeuntersuchung verloren, n = 0 organisatorische oder andere Gründe).</p> <p><i>Vortioxetin 10 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 18)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(n = 7 unerwünschtes Ereignis, n = 3 Mangel an Wirksamkeit, n = 0 nicht compliant bzgl. Substanz, n = 2 Protokollverletzung, n = 4 Einwilligung zurückgenommen, n = 1 für Folgeuntersuchung verloren, n = 1 organisatorische oder andere Gründe).</p> <p><i>Venlafaxin:</i> Behandlung abgebrochen (n = 20) (n = 16 unerwünschtes Ereignis, n = 2 Mangel an Wirksamkeit, n = 1 nicht compliant bzgl. Substanz, n = 0 Protokollverletzung, n = 1 Einwilligung zurückgenommen, n = 0 für Folgeuntersuchung verloren, n = 0 organisatorische oder andere Gründe).</p> <p><i>Placebo:</i> Behandlung abgebrochen (n = 18) (n = 4 unerwünschtes Ereignis, n = 6 Mangel an Wirksamkeit, n = 0 nicht compliant bzgl. Substanz, n = 0 Protokollverletzung, n = 4 Einwilligung zurückgenommen, n = 1 für Folgeuntersuchung verloren, n = 3 organisatorische oder andere Gründe)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Zeitraum der Studienaufnahme: innerhalb 1 Woche vor Randomisierung.</p> <p>Sicherheits-Nachbeobachtung 4 Wochen nach 6-wöchiger Behandlungsphase, sowie bei Studienabbruch</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nein
a: nach CONSORT 2010.		

Patientenfluss im Flow-Chart gemäß CONSORT (Studie 11492A)

na = nicht angegeben

Safety Population: alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

FAS Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Messwert bei Baseline und 1 validen Messwert nach Baseline ergaben.

Tabelle 4-397 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **11984A**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit von 2,5 mg, 5 mg und 10 mg Vortioxetin im Vergleich zu Placebo nach 8 Wochen Behandlung bei Patienten mit MDD (durch Protokollergänzung nach dem Start der Studie wurde festgelegt, nur die Dosierungen 5 mg und 10 mg in die primären Wirksamkeitsanalysen einzubeziehen)
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die geplante Patientenzahl wurde von 660 (132 pro Gruppe) auf 770 (154 pro Gruppe) erhöht. Es wurde festgelegt, die Dosierungen 5 mg und 10 mg in die primären Wirksamkeitsanalysen für den Vergleich mit Placebo einzubeziehen (Signifikanzniveau 2,5 % für jede Dosierung)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: MDE als primäre Diagnose gemäß DSM-IV-TR Kriterien (Klassifizierungscode 296.xx); Dauer des gegenwärtigen MDE \geq 3 Monate; MADRS Gesamtwert \geq 26; Männer oder Frauen im Alter \geq 18 bis \leq 75 Jahre; weitere Einschlusskriterien siehe Studienbericht. Ausschlusskriterien: jegliche gegenwärtige psychiatrische Erkrankung außer MDD (definiert mittels DSM-IV-TR, MINI); gegenwärtige oder vergangene manische oder hypomanische Phase; Schizophrenie, oder jegliche andere psychotische Erkrankung, einschließlich MDD mit psychotischen Merkmalen, mentale Verzögerung, organische mentale Erkrankung, oder mentale Erkrankung aufgrund eines allgemeinen medizinischen Zustands gemäß DSM-IV-TR; jegliche Abhängigkeit von einer Substanz (außer Nikotin und Koffein) innerhalb der vorangehenden 6 Monate gemäß DSM-IV-TR; gegenwärtige oder vergangene, klinisch signifikante neurologische Erkrankung (einschließlich Epilepsie); jegliche neurodegenerative Erkrankung (z.B. Alzheimer, Parkinson, Multiple Sklerose, Huntington); jegliche Achse II Erkrankung,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die die Studie beeinflussen könnte; Elektrokrampftherapie innerhalb von 6 Monaten vor Screening; gegenwärtige formale kognitive Therapie oder Verhaltenstherapie, systematische Psychotherapie, oder Vorhaben während der Studie eine solche Therapie zu beginnen; signifikantes Selbstmordrisiko gemäß Untersuchendem, oder Wert ≥ 5 auf der 10-Punkte Skala (Selbstmordgedanken) des MADRS oder Selbstmordversuch in den vorangehenden 6 Monaten; vorherige Behandlung (inkl. gegenwärtiger Schub) mit Duloxetin nicht wirksam; gegenwärtige depressive Symptome gemäß Untersuchendem resistent gegenüber 2 adäquaten antidepressiven Behandlungen von jeweils mindestens 6-wöchiger Dauer; Einnahme jeglicher Testsubstanz innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor Screening; frühere Teilnahme an dieser Studie oder Einnahme von Vortioxetin; weitere Ausschlusskriterien siehe Studienbericht</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>H. Lundbeck A/S, Quintiles (Zentrallabor, Monitoring)</p> <p>100 Studienzentren in 20 Ländern: Australien (5), Bulgarien (5), Kanada (7), Tschechien (6), Estland (3), Finnland (5), Frankreich (13), Hongkong (1), Indien (5), Republik Korea (5), Lettland (3), Litauen (6), Malaysia (4), Philippinen (3), Rumänien (7), Slowakei (3), Spanien (4), Taiwan (4), Türkei (5), Ukraine (6)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Vortioxetin 2,5 mg/Tag, 5 mg/Tag und 10 mg/Tag</u> (1 Tablette formuliert in einer Kapsel), Ausschleichphase: 1 Kapsel Placebo/Tag; <u>Placebo</u>: 1 Kapsel Placebo/Tag; <u>Duloxetin 60 mg/Tag</u> (1 Kapsel formuliert in einer (zweiten) Kapsel), Ausschleichphase: Duloxetin 30 mg/Tag (1 Kapsel formuliert in einer (zweiten) Kapsel)</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium: MADRS Gesamtwert (Veränderung des Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik). Sekundäre Zielkriterien: MADRS Einzelwerte, MADRS₆ Wert, HAMD₂₄ Gesamtwert und HAMD₁₇ Gesamtwert (Veränderung des Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik),</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>HAMD-ANX Wert, HAMD₆ Wert, HAMD-Maier Wert, HAMD_i Einzelwerte, CGI-S Wert, CGI-I Wert (Wert nach 8 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes), HAMA Einzelwerte und Gesamtwert, HAD-D und HAD-A Subskalenwerte, FSS Gesamtwert, Anteil Patienten mit Ansprechrate (Response) auf die Behandlung (definiert als $\geq 50\%$ Reduktion des MADRS Gesamtwertes vom Basiswert, $\geq 50\%$ Reduktion des HAMD₂₄ Gesamtwertes vom Basiswert, $\geq 50\%$ Reduktion des HAMD₁₇ Gesamtwertes vom Basiswert, oder GCI-I Wert ≤ 2), Anteil Patienten mit Remission (definiert als MADRS Gesamtwert ≤ 10, HAMD₁₇ Gesamtwert ≤ 7 oder GCI-S Wert ≤ 2), Anteil Patienten mit anhaltender Response auf die Behandlung (definiert als $\geq 20\%$ Reduktion des MADRS Gesamtwertes vom Basiswert in einer Woche, anhaltend während der Studie, zusätzlich $\geq 50\%$ Reduktion von Baseline in Woche 8), Anteil Patienten mit anhaltender Remission (MADRS Gesamtwert ≤ 10, einmal erreicht, anhaltend bis Woche 8); ergänzend wurden Veränderung des HAMD₂₄ Einzelsymptoms 8 und des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung (= Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten), unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate UEs, einzelne UEs), Gesamtrate schwerwiegender UEs, Gesamtrate Studienabbrüche und Studienabbruchrate aufgrund UEs erfasst.</p> <p>(MADRS = Montgomery-Asperg Rating Scale; HAMD = Hamilton Rating Scale for Depression; HAD = Hospital Anxiety and Depression (-D Depression, -A Anxiety), SCL = Symptom Checklist; CGI = Clinical Global Impression; HAMA = Hamilton Anxiety Scale; FSS = Fatigue Severity Scale).</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Wochen 0 (Baseline), 1, 2, 4, 6 und 8 (HAD: 0, 1, 4, 8; GCI-I: 1, 2, 4, 6, 8; FSS: 0, 2, 4, 8)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nein
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde ursprünglich geplant mindestens 660 Patienten in die Studie aufzunehmen. Bei 132 Patienten pro Behandlungsgruppe und einer SD von 10,1 Punkten wäre die Power einen wahren Behandlungseffekt von 3.5 Punkten in der Veränderung des MADRS von Baseline bis Woche 8 zu erzielen 80 %

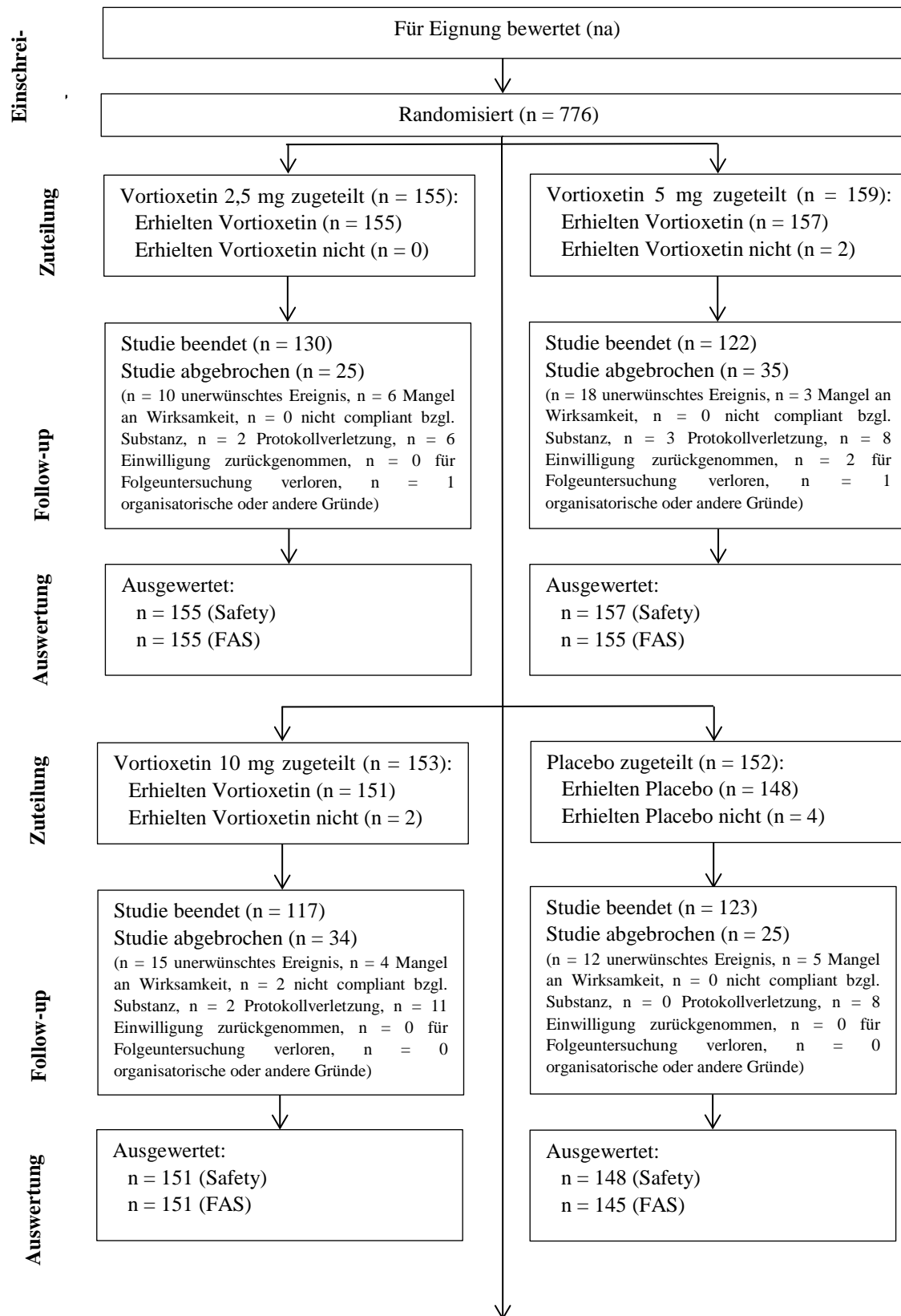
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Signifikanzniveau 5 %, Standard T-Test). Es wurden mehr Patienten als ursprünglich geplant in die Studie aufgenommen, da die Rekrutierungsrate größer als geplant war; die Power wurde entsprechend angepasst
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalysen oder vorzeitigen Studienabbruch berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Erstellung der Randomisierungsliste mittels Computer
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Jeder Patient erhielt zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs eine Screening-Nummer. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscodes im Verhältnis 1:1:1:1:1 zugeteilt. Es wurden Randomisierungsnummern für insgesamt 2,000 Patienten (400 Nummern für jede Behandlungsgruppe) vorbereitet. Die Randomisierung wurde als Blockrandomisierung in Blöcken von 5 vorgenommen. Die 4-stellige Randomisierungsnummer wurde fortlaufend zugeteilt, beginnend mit der niedrigsten verfügbaren Zahl
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten, wovon je 1 Exemplar bei H. Lundbeck A/S bzw. beim Untersuchenden oder Pharmazeut aufbewahrt wurde. Die Geheimhaltung war dadurch gewährleistet. Der Randomisierungscode wurde für 1 Patient versehentlich gebrochen; dieser Patient wurde allerdings bereits zuvor aus der Studie ausgeschlossen (nicht compliant bzgl. Studienmedikation). 5 Umschläge mit Kodierungen wurden versehentlich geöffnet; die entsprechenden Codes und Medikationskits wurden nicht verwendet. Die Patienten erhielten die Studienmedikation in Behältnissen bei jedem Besuch
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung des Randomisierungscodes mittels Computer durch H. Lundbeck A/S. Aufnahme in die Studie: nicht angegeben; Zuteilung zur Gruppe: nicht angegeben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die	Doppelblinde Studie; die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten.

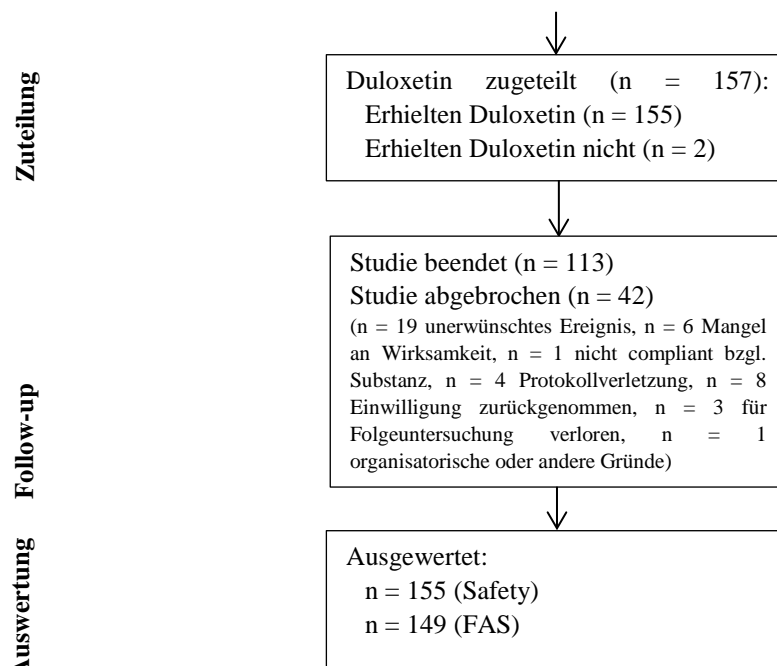
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielgrößen beurteilen, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dadurch waren a) Patient, b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten und c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Interventionen wurden als bräunlich-rote Kapseln von identischem Aussehen verabreicht
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Statistische Analyse des primären und der sekundären Zielparameter (außer Response, Remission): Kovarianzanalyse (ANCOVA) (FAS, LOCF sowie OC) mit Behandlung und Zentrum als fixe Faktoren und Basiswert als Kovariable (für GCI-I: adjustiert mittels Basis-GCI-S), und gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) (OC). Die primäre Wirksamkeitsanalysen wurden mit der PP Population wiederholt, da viele Patienten von der FAS Population ausgeschlossen wurden.</p> <p>5 mg und 10 mg Vortioxetin wurden für die primäre Wirksamkeitsanalyse separat in folgender Reihenfolge mittels 0,025 Signifikanzniveau mit Placebo verglichen, um zweiseitigen Typ-1 Fehler zu vermeiden: mittlere Änderung des MADRS Gesamtwertes in Woche 8 im Vergleich zu Baseline; mittlere Änderung des HAMD₂₄ Gesamtwertes in Woche 8 im Vergleich zu Baseline; Anteil Responder in Woche 8; mittlerer CGI-I in Woche 8; mittlere Änderung des HAMD₂₄ Gesamtwertes von Baseline in Patienten mit Basis-HAMA Gesamtwert ≥ 20; mittlere Änderung des SDS Gesamtwertes von Baseline in Woche 8; Anteil Patienten mit Remission in Woche 8. Sobald ein Endpunkt nicht signifikant war, wurde das Testprozedere für alle Endpunkte der Dosis gestoppt.</p> <p>Die Annahmen des ANCOVA Modells auf Normalität und Gleichverteilung wurden exploratorisch durch Inspektionen der Plots bzw. Bartlett's Test untersucht. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde als Sensitivitätsanalyse mit dem nicht-parametrischen Kruskal-Wallis Test durchgeführt.</p> <p>Der Einfluss von Kovariablen auf die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde anhand ANCOVA Modell untersucht indem Zentrum, Land, Geschlecht, Basisgewicht, BMI, LBM, Alter, und Basiswerte der Wirksamkeitsparameter als Kovariablen und Interaktion mit der Behandlung eingefügt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurden. Subgruppenanalysen wurden in Abhängigkeit des Ergebnisses durchgeführt. Bei Patienten mit Studienabbruch wurden nicht-parametrische Sensitivitätsanalysen mit worst rank und unter Berücksichtigung von Zeit und Grund für den Studienabbruch in Woche 8 durchgeführt.</p> <p>Response, Remission und anhaltende Response wurden anhand logistischer Regression, adjustiert an Basiswert und Behandlung (FAS, LOCF und OC) analysiert, und zusätzlich mittels χ^2 und Fisher's Exact Test bestimmt. Die Zeit bis zum Ereignis wurde anhand log-rank Test und Cox proportional hazard Modell analysiert. Für alle Variablen, außer Zeit bis zum Ereignis, wurde deskriptive Statistik angegeben (FAS, LOCF und OC). GCI-S und GCI-I wurden zusätzlich mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test und stratifiziert auf das Zentrum (FAS, LOCF, OC) analysiert.</p> <p>Alle Zentren, die mit weniger als 5 Patienten zu den Behandlungsgruppen (FAS) beitrugen, wurden kombiniert. Die Zentren eines Landes wurden kombiniert. Wenn eine kombiniertes Zentrum ebenfalls mit < 5 Patienten beitrug wurde es mit dem kleinsten nicht-kombinierten Zentrum dieses Landes oder mit anderen kombinierten Ländern vergleichbarer Länder kombiniert.</p> <p>Inzidenzen der unerwünschten Ereignisse, Studienabbruch (insgesamt), und Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen bzw. Mangel an Wirksamkeit pro Behandlungsgruppe wurden explorativ anhand Fisher's exact Test verglichen. Die Zeit bis zur ersten unerwünschten Ereignis wurde in Subgruppen anhand Kaplan-Meier Plots, log-rank Test und Cox proportional hazard Modell analysiert</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für MADRS und HAMD₂₄ Gesamtwerte wurden Subgruppenanalysen bezüglich MADRS (≤ 32 (median), > 32 (median)), HAMD₂₄ (≤ 30 (median), > 30 (median)), und HAMA (≤ 23 (median), > 23 (median); < 20, > 20), Alter (≤ 55, > 55 Jahre; ≤ 65, > 65 Jahre), Geschlecht und Ethnie (Kaukasier/in, Asiate/in) durchgeführt.</p> <p>Für die Endpunkte Studienabbruch aufgrund von UEs, Gesamtrate UEs und einzelne UEs wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich Geschlecht durchgeführt. Für die Endpunkte Gesamtrate UEs und einzelne UEs wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich Alter</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(≤ 50 Jahre, > 50 Jahre), Anzahl der Tage seit letzter Menstruation vor der ersten Einnahme der Medikation (≤ 7, 8-14, 15-21, 22-35, > 35) und Körpermasseindex (< 25, 25-30, > 30) durchgeführt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Vortioxetin 2,5 mg n = 155, Vortioxetin 5 mg n = 159, Vortioxetin 10 mg n = 153, Duloxetine n = 157, Placebo n = 152, gesamt n = 776 b) Vortioxetin 2,5 mg n = 155, Vortioxetin 5 mg n = 157, Vortioxetin 10 mg n = 151, Duloxetine n = 155, Placebo n = 148, gesamt n = 766 c) Vortioxetin 2,5 mg n = 155, Vortioxetin 5 mg n = 155, Vortioxetin 10 mg n = 151, Duloxetine n = 149, Placebo n = 145, gesamt n = 755 (FAS Population)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<i>Vortioxetin 2,5 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 25) (n = 10 unerwünschtes Ereignis, n = 6 Mangel an Wirksamkeit, n = 0 nicht compliant bzgl. Substanz, n = 2 Protokollverletzung, n = 6 Einwilligung zurückgenommen, n = 0 für Folgeuntersuchung verloren, n = 1 organisatorische oder andere Gründe). <i>Vortioxetin 5 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 35) (n = 18 unerwünschtes Ereignis, n = 3 Mangel an Wirksamkeit, n = 0 nicht compliant bzgl. Substanz, n = 3 Protokollverletzung, n = 8 Einwilligung zurückgenommen, n = 2 für Folgeuntersuchung verloren, n = 1 organisatorische oder andere Gründe). <i>Vortioxetin 10 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 34) (n = 15 unerwünschtes Ereignis (darunter 1 Patient bei dem die unerwünschtes Ereignis vor Randomisierung auftrat), n = 4 Mangel an Wirksamkeit, n = 15 andere Gründe). <i>Duloxetine:</i> Behandlung abgebrochen (n = 42) (n = 19 unerwünschtes Ereignis n = 6 Mangel an Wirksamkeit, n = 17 andere Gründe). <i>Placebo:</i> Behandlung abgebrochen (n = 25) (n = 12 unerwünschtes Ereignis n = 5 Mangel an Wirksamkeit, n = 8 andere Gründe)
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitraum der Studienaufnahme: innerhalb 1 Woche vor Randomisierung. Sicherheits-Nachbeobachtung 4 Wochen nach 8-wöchiger Behandlungsphase, sowie bei Studienabbruch
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nein
a: nach CONSORT 2010.		

Patientenfluss im Flow-Chart gemäß CONSORT (Studie 11984A)



na = nicht angegeben

Safety Population: alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

FAS Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und 1 Messwert bei Baseline und mindestens 1 validen Messwert nach Baseline ergaben.

Tabelle 4-398 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **12541A**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit von 5 mg Vortioxetin im Vergleich zu Placebo für die akute Behandlung der Depression bei älteren Patienten mittels Veränderung des HAMD ₂₄ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen doppelblinder Behandlung
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nein
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: Männer oder Frauen im Alter ≥ 65 Jahre; wiederholte MDD als primäre Diagnose gemäß DSM-IV-TR Kriterien (Klassifizierungscode 296.3x); mindestens 1 vorangegangener MDE vor dem Alter von 60 Jahren; Dauer des gegenwärtigen MDE ≥ 4 Wochen vor dem Screeningbesuch; MADRS Gesamtwert ≥ 26; weitere Einschlusskriterien siehe Studienbericht.</p> <p>Ausschlusskriterien: MMSE Wert < 24 (nur beim Screeningbesuch); jegliche gegenwärtige Angsterkrankung (definiert mittels DSM-IV-TR, MINI); gegenwärtige oder vergangene manische oder hypomanische Phase; Schizophrenie, oder jegliche andere psychotische Erkrankung, einschließlich MDD mit psychotischen Merkmalen, mentale Verzögerung, organische mentale Erkrankung, oder mentale Erkrankung aufgrund eines allgemeinen medizinischen Zustands gemäß DSM-IV-TR; jegliche Abhängigkeit von einer Substanz (außer Nikotin und Koffein) innerhalb der vorangehenden 6 Monate gemäß DSM-IV-TR; gegenwärtige oder vergangene, klinisch signifikante neurologische Erkrankung (einschließlich Epilepsie); neurodegenerative Erkrankung (z.B. Alzheimer, Parkinson, Multiple Sklerose, Huntington); jegliche Achse II Erkrankung, die die Studie beeinflussen könnte; Elektrokrampftherapie innerhalb von 6 Monaten vor Screening; gegenwärtige formale kognitive Therapie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		oder Verhaltenstherapie, systematische Psychotherapie, oder Vorhaben während der Studie eine solche Therapie zu beginnen; signifikantes Selbstmordrisiko gemäß Untersuchendem, oder Wert ≥ 5 auf der 10-Punkte Skala (Selbstmordgedanken) des MADRS oder Selbstmordversuch in den vorangehenden 6 Monaten; vorherige adäquate Behandlung (inkl. gegenwärtiger Schub) mit Duloxetin nicht wirksam; gegenwärtige depressive Symptome gemäß Untersuchendem resistent gegenüber 2 adäquaten antidepressiven Behandlungen in der jeweils empfohlenen Dosierung von jeweils mindestens 6-wöchiger Dauer; Einnahme jeglicher Testsubstanz innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor Screening; frühere Teilnahme an dieser Studie oder Einnahme von Vortioxetin; weitere Ausschlusskriterien siehe Studienbericht
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	H. Lundbeck A/S, Quintiles (Zentrallabor), ICON (Monitoring) 81 Studienzentren in 7 Ländern: Kanada (4), Finnland (10), Frankreich (4), Deutschland (5), Schweden (5), Ukraine (9), USA (44)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Vortioxetin 5 mg/Tag</u> (1 Tablette formuliert in einer Kapsel), Ausschleichphase: 1 Kapsel Placebo/Tag; <u>Placebo</u> : 1 Kapsel Placebo/Tag; <u>Duloxetin 60 mg/Tag</u> (1 Kapsel formuliert in einer (zweiten) Kapsel), Ausschleichphase: Duloxetin 30 mg/Tag (1 Kapsel formuliert in einer (zweiten) Kapsel)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: HAMD ₂₄ Gesamtwert (Veränderung von Baseline nach 8 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik). Sekundäre Zielkriterien: HAMD ₂₄ Einzelwerte, HAMD ₁₇ Gesamtwert (Veränderung von Baseline nach 8 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik), HAMD ₆ Wert, HAMD-Maier Wert, HAMD-ANX Wert, MADRS Gesamtwert (Veränderung von Baseline nach 8 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik) und Einzelwerte, MADRS ₆ Wert, HAMA Einzelwerte und Gesamtwert, CGI-S Wert, CGI-I Wert (nach 8 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes), GDS Gesamtwert und Einzelwerte, LSEQ Gesamtwert und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einzelwerte, RAVLT Werte, DSST Werte, Anteil Patienten mit Ansprechrate (Response) auf die Behandlung (definiert als $\geq 50\%$ Reduktion des HAMD₂₄ Gesamtwertes vom Basiswert, $\geq 50\%$ Reduktion des MADRS Gesamtwertes vom Basiswert, $\geq 50\%$ Reduktion des HAMD₁₇ Gesamtwertes vom Basiswert, z.B. in Woche 8, oder GCI-I Wert ≤ 2), Anteil Patienten mit Remission (definiert als MADRS Gesamtwert ≤ 10, HAMD₁₇ Gesamtwert ≤ 7, z.B. in Woche 8, oder GCI-S Wert ≤ 2), Zeitdauer bis zum Erreichen der ersten HAMD₂₄ Response, Zeitdauer bis zum Erreichen der ersten HAMD₁₇ Response, Zeitdauer bis zum Erreichen der ersten MADRS Response; ergänzend wurden Veränderung des HAMD₂₄ Einzelsymptoms 8 und des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung (= Veränderung der kognitiven Fähigkeiten), unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate UEs, einzelne UEs), Gesamtrate schwerwiegender UEs, Gesamtrate Studienabbrüche und Studienabbruchrate aufgrund UEs erfasst. (MADRS = Montgomery-Asperg Rating Scale; HAMD = Hamilton Rating Scale for Depression; CGI = Clinical Global Impression; HAMA = Hamilton Anxiety Scale; GDS = Geriatric Depression Scale; LSEQ; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; DSST = Digit Symbol Substitution Test).</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Wochen 0 (Baseline), 1, 2, 4, 6 und 8 (GCI-I: 1, 2, 4, 6, 8; GDS: 0, 8; LSEQ: 0, 1, 2, 4, 8; DSST und RAVLT: 0, 8)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nein
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wurde geplant etwa 450 Patienten in die Studie aufzunehmen. Bei 150 Patienten pro Behandlungsgruppe und einer SD von 8 wäre die Power einen wahren Behandlungseffekt von 2,64 in der Veränderung des HAMD₂₄ von Baseline bis Woche 8 zu erzielen 80 % (Signifikanzniveau 5 %, Standard ANCOVA (t-verteilter Gegensatz). Der Behandlungseffekt von 2,64 entspricht einer standardisierten Effektgröße von 0,33</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalysen oder vorzeitigen Studienabbruch berichtet

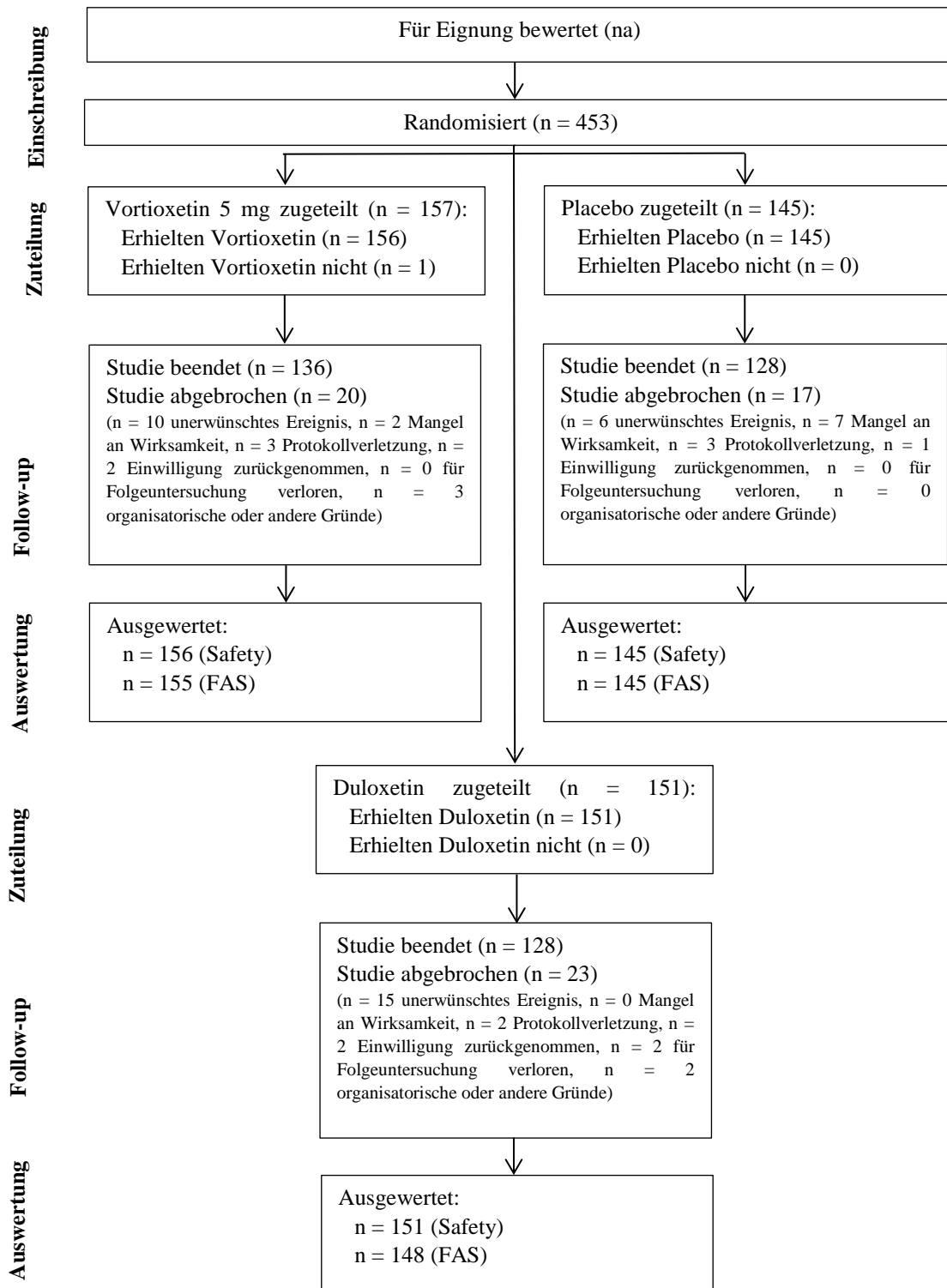
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Erstellung der Randomisierungsliste mittels Computer
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Jeder Patient erhielt zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs eine Screening-Nummer. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscodes im Verhältnis 1:1:1 zugeteilt. Es wurden Randomisierungsnummern für insgesamt 2,502 Patienten (834 Nummern für jede Behandlungsgruppe) vorbereitet. Die Randomisierung wurde als Blockrandomisierung in Blöcken von 6 vorgenommen. Die 4-stellige Randomisierungsnummer wurde in jedem Zentrum fortlaufend zugeteilt, beginnend mit der niedrigsten verfügbaren Zahl
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Details zur Testsubstanz jedes Patienten wurden in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten, wovon je 1 Exemplar an unterschiedlichen Orten (GPV, Untersuchender) aufbewahrt wurde. Die Geheimhaltung war dadurch gewährleistet. Der Randomisierungscode wurde für 4 Patienten gebrochen (n = 3 versehentlich, die Patienten wurden aus der PP Analyse ausgeschlossen; n = 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, deshalb Studienabbruch); die Umschläge fehlten in einem Zentrum bei 2 Patienten. Die Patienten erhielten die Studienmedikation in Behältnissen bei jedem Besuch
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung des Randomisierungscodes mittels Computer durch H. Lundbeck A/S. Aufnahme in die Studie: nicht angegeben; Zuteilung zur Gruppe: nicht angegeben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelblinde Studie; die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren a) Patient, b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten und c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Interventionen wurden als bräunlich-rote Kapseln von identischem Aussehen verabreicht
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Statistische Analyse des primären und der sekundären Zielparameter (außer Response, Remission): Kovarianzanalyse (ANCOVA) (FAS, LOCF sowie OC; RAVLT nur OC) mit Behandlung und Zentrum als fixe Faktoren und Basiswert als Kovariable (für GCI-I: adjustiert mittels Basis-GCI-S), und gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) (OC). Die primären Wirksamkeitsanalysen wurden mit der PP Population wiederholt.</p> <p>Folgende statistische Teststrategie wurde festgelegt: kein Unterscheid zwischen Vortioxetin und Placebo in Woche 8, kein Unterscheid zwischen Vortioxetin und Placebo in Woche 6, kein Unterscheid zwischen Vortioxetin und Placebo in Woche 4, kein Unterscheid zwischen Vortioxetin und Placebo in Woche 2, kein Unterschied zwischen Vortioxetin und Placebo in Woche 1. Sobald eine Testung auf 0.05 Niveau nicht signifikant war, wurde die Testprozedur gestoppt.</p> <p>Die Annahmen der ANCOVA und MMRM Modelle auf Normalität und Gleichverteilung wurden exploratorisch durch Inspektionen der Plots bzw. durch Analyse der ANCOVA Modelle für verschiedene Varianzen untersucht. Die primäre Wirksamkeitsanalyse (LOCF) wurde als Sensitivitätsanalyse mit anderen Analysensets und parametrischen Modellen durchgeführt (z.B. ANCOVA, OC, MMRM). Zusätzlich wurde der nicht-parametrische ETRANK Test durchgeführt.</p> <p>Der Einfluss von Kovariablen auf die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde anhand ANCOVA Modell in Woche 8 untersucht indem Basiswert Wirksamkeitsparameter, Gewicht, BMI und pharmakokinetische Parameter als Kovariablen und Interaktion mit der Behandlung eingefügt wurden. Es wurden 2 Kovarianzmodelle angewandt (Haupteffekt der Kovariable, Effekt der Kovariablen abhängig von der Behandlung).</p> <p>Response und Remission wurden anhand logistischer Regression, adjustiert an Basiswert und Behandlung (FAS, LOCF und OC) analysiert. Die Zeit bis zum Ereignis wurde anhand grouped survival analysis und Cox proportional hazard Modell analysiert. Für alle Variablen, außer Zeit bis zum Ereignis, wurde deskriptive Statistik angegeben (FAS, LOCF und OC). GCI-S, GCI-I und GDS wurden zusätzlich mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>stratifiziert auf das Zentrum (FAS, LOCF, OC) analysiert.</p> <p>Alle Zentren, die mit weniger als 6 Patienten zu den Behandlungsgruppen (FAS) beitrugen, wurden vor Entblindung kombiniert. Kombinationen wurden innerhalb von Ländern und innerhalb der USA durchgeführt. Inzidenzen der unerwünschten Ereignisse ($\geq 5\%$) während der 8-wöchigen Behandlungsphase wurden anhand Fisher's exact Test verglichen. Die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis ($\geq 5\%$) und höhere Inzidenz im Vergleich zu Placebo wurde anhand Kaplan-Meier Plots, log-rank Test und Cox proportional hazard Modell stratifiziert nach Studienzentrum analysiert</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die primäre Wirksamkeitsvariable (HAMD₂₄) wurde folgende Analyse (ANCOVA, LOCF, Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung) durchgeführt: Geschlecht, Basis HAMD₂₄ Gesamtwert (≤ 26; > 26), Basis MADRS Gesamtwert (≤ 31; > 31), Basis HAMA Gesamtwert (< 20; ≥ 20), Studienzentrum, Land (Kanada, Deutschland, Finnland, Frankreich, Schweden, Ukraine, USA, USA versus außerhalb der USA).</p> <p>Für die Endpunkte Studienabbruch aufgrund von UEs, Gesamtrate UEs und einzelne UEs wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich Geschlecht durchgeführt. Für die Endpunkte Gesamtrate UEs und einzelne UEs wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich Alter (≤ 75, > 75 Jahre) und Körpermasseindex (≤ 25, > 25) durchgeführt</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Vortioxetin 5 mg n = 157, Duloxetine n = 151, Placebo n = 145, gesamt n = 453</p> <p>b) Vortioxetin 5 mg n = 156, Duloxetine n = 151, Placebo n = 145, gesamt n = 452</p> <p>c) Vortioxetin 5 mg n = 155, Duloxetine n = 148, Placebo n = 145, gesamt n = 448 (FAS Population)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><i>Vortioxetin 5 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 20) (n = 10 unerwünschtes Ereignis, n = 2 Mangel an Wirksamkeit, n = 3 Protokollverletzung, n = 2 Einwilligung zurückgenommen, n = 0 für Folgeuntersuchung verloren, n = 3 organisatorische oder andere Gründe).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Duloxetine:</i> Behandlung abgebrochen (n = 23) (n = 15 unerwünschtes Ereignis, n = 0 Mangel an Wirksamkeit, n = 2 Protokollverletzung, n = 2 Einwilligung zurückgenommen, n = 2 für Folgeuntersuchung verloren, n = 2 organisatorische oder andere Gründe).</p> <p><i>Placebo:</i> Behandlung abgebrochen (n = 17) (n = 6 unerwünschtes Ereignis, n = 7 Mangel an Wirksamkeit, n = 3 Protokollverletzung, n = 1 Einwilligung zurückgenommen, n = 0 für Folgeuntersuchung verloren, n = 0 organisatorische oder andere Gründe)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Zeitraum der Studienaufnahme: innerhalb von 1 Woche vor Randomisierung.</p> <p>Sicherheits-Nachbeobachtung 4 Wochen nach 8-wöchiger Behandlungsphase, sowie bei Studienabbruch</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nein
a: nach CONSORT 2010.		

Patientenfluss im Flow-Chart gemäß CONSORT (Studie 12541A)



na = nicht angegeben

Safety Population: alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

FAS Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Messwert des HAMD Gesamtwertes nach Baseline ergaben.

Tabelle 4-399 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **13267A**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit von 2 festen Vortioxetin-Dosierungen (15 oder 20 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo für die Behandlung erwachsener Patienten mit moderater bis schwerer MDD mittels Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nein
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: wiederholte MDD als primäre Diagnose gemäß DSM-IV-TR Kriterien (Klassifizierungscode 296.3x) - der gegenwärtige MDE sollte mittels MINI bestätigt sein; MADRS Gesamtwert ≥ 26; CGI-S Wert ≥ 4; Dauer des gegenwärtigen MDE > 3 Monate (berichtete Dauer); Männer oder Frauen im Alter ≥ 18 und ≤ 75 Jahre; weitere Einschlusskriterien siehe Studienbericht.</p> <p>Ausschlusskriterien: gegenwärtige depressive Symptome gemäß Untersuchendem resistent gegenüber 2 adäquaten antidepressiven Behandlungen von jeweils ≥ 6-wöchiger Dauer; vorherige adäquate Behandlung (inkl. gegenwärtiger Schub) mit Duloxetine nicht wirksam; jegliche gegenwärtige Angsterkrankung (definiert mittels DSM-IV-TR, MINI); gegenwärtige oder vergangene manische oder hypomanische Phase, Schizophrenie, oder jegliche andere psychotische Erkrankung, einschließlich MDD mit psychotischen Merkmalen, mentale Verzögerung, organische mentale Erkrankung, oder mentale Erkrankung aufgrund eines allgemeinen medizinischen Zustands (DSM-IV-TR Kriterien); Missbrauch oder Abhängigkeit von Alkohol oder einer anderen Substanz (außer Nikotin und Koffein) (DSM-IV-TR), die nicht ≥ 2 Jahre vor dem Screeningbesuch in anhaltender, voller Remission war; jegliche andere Erkrankung, deren Behandlung vor der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung der MDD Vorrang hat oder mit der Studienmedikation interagiert oder die Behandlungscompliance beeinträchtigt; moderates oder schweres Trauma des Kopfes oder andere neurologische Erkrankung, oder systemische medizinische Erkrankung, die wahrscheinlich die Funktion des zentralen Nervensystems beeinträchtigt; Einnahme jeglicher Testsubstanz < 30 Tage oder 5 Halbwertszeiten (was länger ist) vor dem Screeningbesuch; frühere Teilnahme an dieser Studie oder Einnahme von Vortioxetin; signifikantes Selbstmordrisiko oder Wert ≥ 5 auf der 10-Punkte Skala (Selbstmordgedanken) des MADRS oder Selbstmordversuch in den vorangehenden 6 Monaten vor dem Screeningbesuch; gegenwärtige formale kognitive Therapie oder Verhaltenstherapie, oder systematische Psychotherapie, oder Vorhaben während der Studie eine solche Therapie zu beginnen; Elektrokrampftherapie, Vagusnerv-Stimulation oder wiederholte transkraniale magnetische Stimulation < 6 Monate vor dem Screeningbesuch; MADRS Gesamtwert ≥ 42 (nur in Deutschland); weitere Ausschlusskriterien siehe Studienbericht</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>H. Lundbeck A/S, Quintiles (Zentrallabor, Monitoring)</p> <p>72 Studienzentren in 13 Ländern: Belgien (2), Estland (2), Finnland (7), Frankreich (10), Deutschland (7), Lettland (5), Litauen (3), Norwegen (2), Russische Föderation (10), Slowakei (6), Südafrika (2), Schweden (4), Ukraine (12)</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Vortioxetin 15 mg/Tag</u> Einschleichphase (Woche 1): Vortioxetin 10 mg/Tag (1 Tablette formuliert in einer Kapsel); Wochen 2 - 8: Vortioxetin 15 mg/Tag (1 Tablette formuliert in einer Kapsel); Ausschleichphase (Wochen 9 und 10): 1 Kapsel Placebo/Tag;</p> <p><u>Vortioxetin 20 mg/Tag</u> Einschleichphase (Woche 1): Vortioxetin 10 mg/Tag (1 Tablette formuliert in einer Kapsel); Wochen 2 - 8: Vortioxetin 20 mg/Tag (1 Tablette formuliert in einer Kapsel); Ausschleichphase (Wochen 9 und 10): 1 Kapsel Placebo/Tag;</p> <p><u>Placebo</u>: 1 Kapsel Placebo/Tag;</p> <p><u>Duloxetine 60 mg/Tag</u> Einschleichphase (Woche 1): Duloxetine 30 mg/Tag (1 Kapsel formuliert in einer (zweiten) Kapsel); Wochen 2 - 8: Duloxetine 60 mg/Tag (1 Kapsel formuliert in einer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(zweiten) Kapsel); Ausschleichphase (Woche 9): Duloxetine 30 mg/Tag (1 Kapsel formuliert in einer (zweiten) Kapsel); Ausschleichphase (Woche 10): 1 Kapsel Placebo/Tag
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium: MADRS Gesamtwert (Veränderung von Baseline nach 8 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik).</p> <p>Sekundäre Zielkriterien: HAMA Gesamtwert, GCI-S Wert, GCI-I Wert (nach 8 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes), Anteil Patienten mit Ansprechen (Ansprechrate) auf die Behandlung (definiert als $\geq 50\%$ Reduktion des MADRS Gesamtwertes vom Basiswert oder GCI-I Wert ≤ 2), Anteil Patienten mit Remission (Remissionsrate) (definiert als MADRS Gesamtwert ≤ 10 oder GCI-S Wert ≤ 2), SDS Gesamtwert und Einzelwerte, Q-LES-Q Gesamtwert und Punkt 16 Wert; WPAI Subskalenwerte;</p> <p>ergänzend wurden Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung (= Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten), unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate UEs, einzelne UEs), Gesamtrate schwerwiegender UEs, Gesamtrate Studienabbrüche und Studienabbruchrate aufgrund UEs erfasst.</p> <p>(MADRS = Montgomery-Asperg Rating Scale; CGI = Clinical Global Impression; HAMA = Hamilton Anxiety Scale; SDS = Sheehan Disability Scale; Q-LES-Q (SF) = Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (short form); WPAI = Work Productivity and Activity Impairment).</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Wochen 0 (Baseline), 1, 2, 4, 6 und 8 (GCI-I: 1, 2, 4, 6, 8; Q-LES-Q (SF), WPAI, HEA: 0, 8; SDS: 0, 6, 8)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Das sekundäre Zielkriterium -Vergleich der Wirkung von Vortioxetin und Placebo auf Angstsymptome gemessen mittels HAMA Gesamtwert in Woche 8- wurde nach dem Start der Studie entfernt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Mindestens 600 Patienten (150 Patienten pro Behandlungsgruppe) wurden für die Randomisierung geplant.</p> <p>Bei 120 Patienten pro Behandlungsgruppe und einer SD von 9,5 wäre die Power einen wahren Behandlungseffekt von 3,5 in der Veränderung des MADRS von Baseline bis</p>

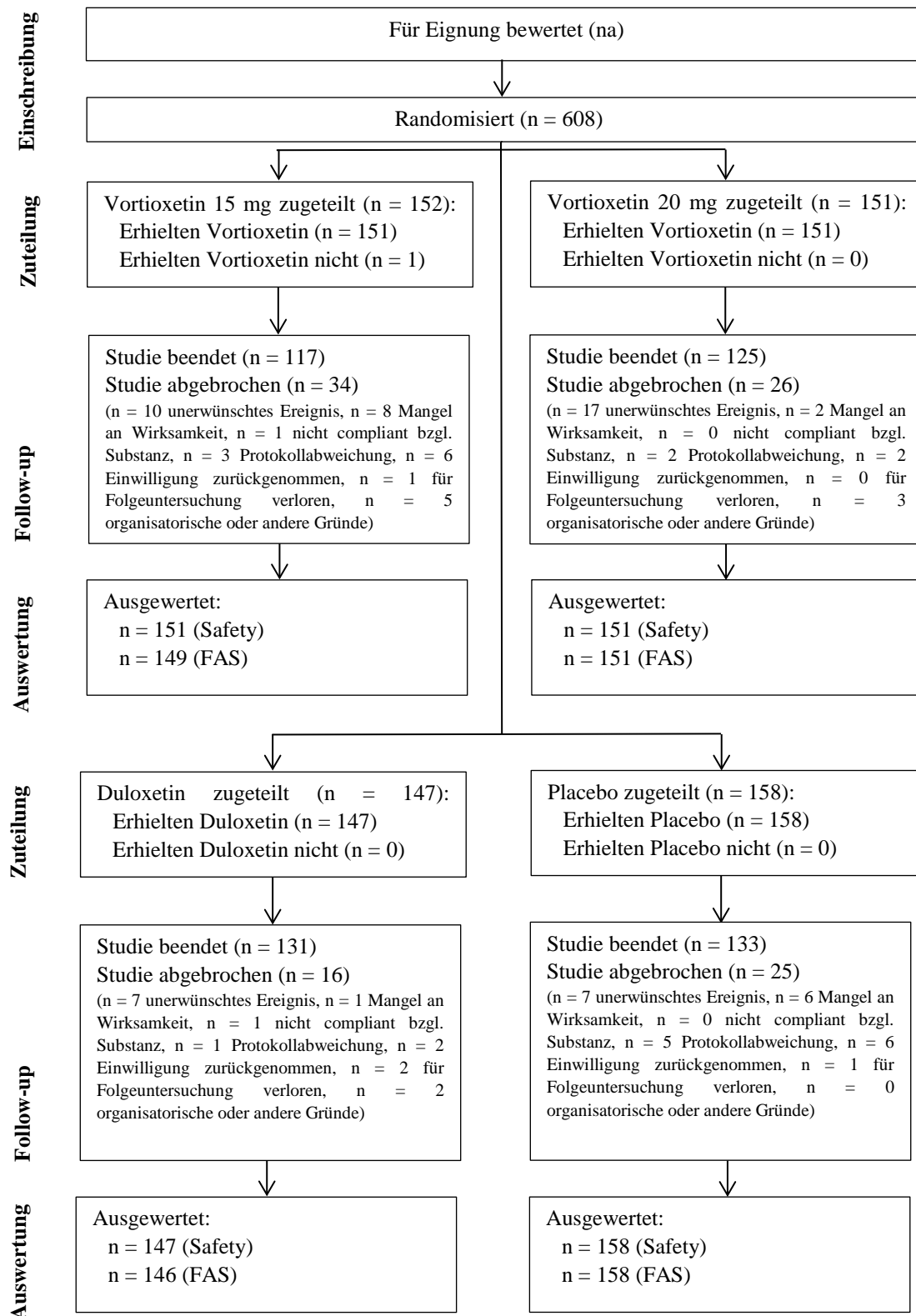
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Woche 8 zu erzielen mindestens 85 % (Signifikanzniveau 5 %, 2,5 % in jeder Dosisgruppe). Um einer erwarteten Abbruchrate von 20 % Rechnung zu tragen wurden insgesamt 600 Patienten (150 Patienten pro Gruppe) für die Randomisierung geplant
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalysen oder vorzeitigen Studienabbruch berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Erstellung der Randomisierungsliste mittels Computer durch H. Lundbeck A/S
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Jeder Patient erhielt zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs eine Screening-Nummer zwischen S1001 und S1738. Die Patienten, die die Auswahlkriterien erfüllten, wurden den Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1:1 zugeteilt. Die Randomisierung wurde anhand eines interaktiven Stimme/Web Antwortsystems anhand der Randomisierungsliste durchgeführt. Es wurden Randomisierungsnummern für insgesamt 5.992 Patienten (zwischen R4001 und R9992) vorbereitet; jeder der vier Behandlungsgruppen wurden gleich viele Zahlen zugeordnet. Die Randomisierung wurde als Blockrandomisierung in Blöcken von 8 vorgenommen; die Studienzentren erhielten Randomisierungsnummern für einen Block pro Zeitpunkt. Der Zusammenhang zwischen Screening-Nummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde durch das interaktive Stimme/Web Antwortsystem festgehalten
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Globale Pharmacovigilanz und Untersuchender oder Pharmazeut hatten via interaktives Stimme/Web Antwortsystem Zugang zu den Einzelheiten der Behandlung. Globale Pharmacovigilanz und Untersuchender hatten zudem anhand eines unterschiedlichen Zugangscodes nur für Notfallsituationen Zugang zum nicht-verblindeten Modul des interaktiven Stimme/Web Antwortsystems. Der Randomisierungscode wurde jedoch für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Die Geheimhaltung war dadurch gewährleistet. Die randomisierten Patienten erhielten die Studienmedikation in Behältnissen bei jedem Besuch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung des Randomisierungs-codes mittels Computer durch H. Lundbeck A/S. Aufnahme in die Studie: nicht angegeben; Zuteilung zur Gruppe: nicht angegeben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelblinde Studie; globale Pharmacovigilanz und Untersuchender hatten zudem anhand eines unterschiedlichen Zugangscodes nur für Notfallsituationen Zugang zum nicht-verblindeten Modul des interaktiven Stimme/Web Antwortsystems. Der Randomisierungscode wurde jedoch für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Dadurch waren a) Patient, b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten und c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Interventionen wurden als Kapseln von identischem Aussehen, Geruch und Geschmack verabreicht
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es wurde vorab ein statistischer Analysenplan für die primäre Wirksamkeitsanalyse und die relevanten sekundären Wirksamkeitsanalysen festgelegt: Die 15 und 20 mg Dosierungen von Vortioxetin wurden in den primären und relevanten sekundären Wirksamkeitsanalysen separat mittels Bonferroni-korrigiertem Signifikanzniveau $0,05/2 = 0,025$ gegen Placebo getestet, um für Multiplizität anzupassen. Folgende Reihenfolge hierarchisch gestaffelter primärer und relevanter sekundärer Endpunkte wurde eingesetzt: 1. Veränderung des MADRS Gesamtwerts vom Basiswert in Woche 8 (primär). 2. Ansprechen (definiert als $\geq 50\%$ Abnahme des MADRS Gesamtwerts von Baseline) in Woche 8. 3. GCI-I Wert in Woche 8. 4. Veränderung des MADRS Gesamtwerts vom Basiswert in Woche 8 bei Patienten mit Basis-HAMA Gesamtwert ≥ 20 . 5. Remission (definiert als MADRS Gesamtwert ≤ 10) in Woche 8. 6. Veränderung des SDS Gesamtwerts vom Basiswert in Woche 8. Sobald eine Hypothese verworfen wurde (d.h. kein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo auf 0,025 Signifikanz-Niveau bei einer Dosis (15 oder 20 mg)), wurde das Testprozedere für alle folgenden Endpunkte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dieser Dosis gestoppt.</p> <p>Statistische Analyse des primären und der sekundären Zielparameter (außer WPAI, Q-LES-Q, Response und Remission): MMRM, gemäß MAR Annahme anhand FAS und OC; mit den fixen kategorischen Effekten Behandlung, Studienzentrum und Interaktion Behandlung pro Studienzentrum, und den kontinuierlichen, fixen Kovariablen Basiswert und der Interaktion Basiswert pro Studienzentrum. Eine nicht-strukturierte Kovarianzstruktur wurde eingesetzt, um den Fehler innerhalb eines Patienten zu modellieren.</p> <p>Wenn möglich wurde die Abschätzung anhand REML-Näherung durchgeführt; im Falle unbegrenzter Wahrscheinlichkeit wurde die ML-Näherung verwendet.</p> <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde mit der PP Population wiederholt, da > 5 % der Patienten ausgeschlossen wurden.</p> <p>Außerdem wurde ein ANCOVA, adjustiert an Basiswert, Studienzentrum und Behandlung (FAS, OC und LOCF) durchgeführt.</p> <p>Bei Analysen des CGI-I wurde jeweils CGI-S als Basiswert eingesetzt.</p> <p>GCI-S und GCI-I Werte wurden zusätzlich mittels Cochran-Mantel-Haenzel Test stratifiziert nach Zentrum (FAS, OC und LOCF) durchgeführt.</p> <p>Response und Remission wurden anhand logistischer Regression mit Behandlung als Faktor und Basiswert als Kovariable (FAS, LOCF) analysiert. Daten für Patienten, die mit Duloxetin behandelt wurden, wurden im Modell belassen, um die Präzision der Abschätzungen zu verbessern. Außerdem wurden ein χ^2 Test und ein Fisher's exact Test durchgeführt.</p> <p>Veränderung vom Basiswert pro Besuch wurden für WPAI, und Q-LES-Q Gesamt und Einzelwerte mittels ANCOVA, adjustiert an Basiswert, Studienzentrum und Behandlung (APCS, OC und FAS, LOCF) durchgeführt.</p> <p>Inzidenzen der unerwünschten Ereignisse während der 8-wöchigen Behandlungsphase wurden explorativ anhand Fisher's exact Test verglichen.</p> <p>Studienzentren mit weniger als 4 Patienten in der FAS Gruppe wurden innerhalb eines Landes kombiniert. Falls dennoch weniger als 5 Patienten resultierten, wurde mit anderen kombinierten oder nicht-kombinierten Zentren vergleichbarer Länder kombiniert</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Wirksamkeitsanalyse wurde für die Veränderung des MADRS-Wertes von Baseline für folgende Subgruppen durchgeführt: Alter (≤ 50 Jahre, > 50 Jahre), Geschlecht (Frauen, Männer), Basis MADRS Gesamtwert (≤ 29 (median), > 29 (median)), Basis HAMA Gesamtwert (< 20 , ≥ 20). Bezüglich der Endpunkte Gesamtrate UEs und einzelne UEs wurden die Subgruppen Geschlecht, Alter (≤ 50 Jahre, > 50 Jahre) und Körpermasseindex (≤ 25 , > 25) untersucht
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Vortioxetin 15 mg n = 152, Vortioxetin 20 mg n = 151, Duloxetine n = 147, Placebo n = 158, gesamt n = 608 b) Vortioxetin 15 mg n = 151, Vortioxetin 20 mg n = 151, Duloxetine n = 147, Placebo n = 158, gesamt n = 607 c) Vortioxetin 15 mg n = 149, Vortioxetin 20 mg n = 151, Duloxetine n = 146, Placebo n = 158, gesamt n = 604 (FAS Population)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<i>Vortioxetin 15 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 34) (n = 10 unerwünschtes Ereignis, n = 8 Mangel an Wirksamkeit, n = 1 nicht compliant bzgl. Substanz, n = 3 Protokollabweichung, n = 6 Einwilligung zurückgenommen, n = 1 für Folgeuntersuchung verloren, n = 5 organisatorische oder andere Gründe). <i>Vortioxetin 20 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 26) (n = 17 unerwünschtes Ereignis, n = 2 Mangel an Wirksamkeit, n = 0 nicht compliant bzgl. Substanz, n = 2 Protokollabweichung, n = 2 Einwilligung zurückgenommen, n = 0 für Folgeuntersuchung verloren, n = 3 organisatorische oder andere Gründe). <i>Duloxetine:</i> Behandlung abgebrochen (n = 16) (n = 7 unerwünschtes Ereignis, n = 1 Mangel an Wirksamkeit, n = 1 nicht compliant bzgl. Substanz, n = 1 Protokollabweichung, n = 2 Einwilligung zurückgenommen, n = 2 für Folgeuntersuchung verloren, n = 2 organisatorische oder andere Gründe). <i>Placebo:</i> Behandlung abgebrochen (n = 25) (n = 7 unerwünschtes Ereignis, n = 6 Mangel an Wirksamkeit, n = 0 nicht compliant bzgl. Substanz, n = 5 Protokollabweichung, n = 6

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Einwilligung zurückgenommen, n = 1 für Folgeuntersuchung verloren, n = 0 organisatorische oder andere Gründe)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitraum der Studienaufnahme: innerhalb 1 Woche vor Randomisierung. Sicherheits-Nachbeobachtung 4 Wochen nach 8-wöchiger Behandlungsphase bzw. nach Studienabbruch
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nein
a: nach CONSORT 2010.		

Patientenfluss im Flow-Chart gemäß CONSORT (Studie 13267A)

na = nicht angegeben

Safety Population: alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben.

FAS Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Basis-Messwert und mindestens 1 validen Messwert nach Baseline für die Bestimmung der primären Wirksamkeit ergaben.

Tabelle 4-400 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **14122A**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit von akuter Behandlung mit 10 mg/Tag oder 20 mg/Tag Vortioxetin im Vergleich zu Placebo auf die kognitive Dysfunktion
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nein
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: Männer oder Frauen im Alter ≥ 18 Jahre und ≤ 65 Jahre; wiederholte MDD gemäß DSM-IV-TR™ Kriterien (Klassifizierungscode 296.3x), der gegenwärtige Schub sollte anhand MINI bestätigt werden; der Patient erhielt für einen vorherigen depressiven Schub eine verordnete Behandlung; MADRS Gesamtwert ≥ 26; Dauer des gegenwärtigen MDE mindestens 3 Monate; weitere Einschlusskriterien siehe Studienbericht.</p> <p>Ausschlusskriterien: Werte für DSST (Zahlen richtig) ≥ 70, oder RAVLT (Lernen) ≥ 42, oder RAVLT (Erinnerung) ≥ 14 bei Baseline; der Patient ist gemäß Untersuchendem nicht in der Lage die neurologischen Tests bei Baseline durchzuführen; jegliche gegenwärtige Achse I Erkrankung (DSM-IV-TR™) außer MDD, bestätigt anhand MINI; gegenwärtige oder vergangene manische oder hypomanische Phase; Schizophrenie, oder jegliche andere psychotische Erkrankung, einschließlich MDD mit psychotischen Merkmalen; Persönlichkeitserkrankung, mentale Verzögerung, tiefgreifende Entwicklungsstörung, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätserkrankung, organische mentale Erkrankung, oder mentale Erkrankung aufgrund eines allgemeinen medizinischen Zustands (DSM-IV-TR™ Kriterien); jegliche Abhängigkeit oder Missbrauch von Alkohol oder einer anderen Substanz (außer Nikotin und Koffein) (DSM-IV-TR™ Kriterien), die nicht mindestens 2 Jahre vor Screening in voller Remission waren (inklusive negativem Urinscreening</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vor Baseline); signifikantes Selbstmordrisiko oder Wert ≥ 5 auf der 10-Punkte Skala (Selbstmordgedanken) des MADRS oder Selbstmordversuch in den vorangehenden 6 Monaten vor Screening; gegenwärtige formale kognitive Therapie oder Verhaltenstherapie, oder systematische Psychotherapie, oder Vorhaben während der Studie eine solche Therapie zu beginnen; Elektrokrampftherapie innerhalb von 6 Monaten vor Screening; gegenwärtige depressive Symptome gemäß Untersuchendem resistent gegenüber 2 adäquaten antidepressiven Behandlungen in der jeweils empfohlenen Dosierung von jeweils mindestens 6-wöchiger Dauer; moderates oder schweres Trauma des Kopfes (z.B. Verlust des Bewusstseins für mehr als 1 Stunde) oder andere neurologische Erkrankung, oder systemische medizinische Erkrankung die, nach Meinung des Untersuchenden, vermutlich die Funktion des ZNS beeinflusst; Einnahme jeglicher Testsubstanz innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (was länger ist) vor Screening; frühere Einnahme von Vortioxetin; weitere Ausschlusskriterien siehe Studienbericht</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>H. Lundbeck A/S, Quintiles (Zentrallabor, EKG), ICON (Studiendurchführung, Monitoring)</p> <p>79 Studienzentren in 12 Ländern: Australien (3), Kanada (7), Finnland (9), Frankreich (4), Deutschland (9), Lettland (5), Mexico (5), Serbien (4), Slowakei (6), Südafrika (3), Ukraine (13), USA (11)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Vortioxetin 10 mg/Tag</u> (1 Tablette formuliert in einer Kapsel); <u>Vortioxetin 20 mg/Tag</u>: Woche 1: 10 mg/Tag, Wochen 2 - 8: 20 mg/Tag (je 1 Tablette formuliert in einer Kapsel); <u>Placebo</u>: 1 Kapsel Placebo/Tag</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium: Veränderung von Baseline bis Woche 8 des DSST (Anzahl richtiger Symbole), RAVLT (Lernen), RAVLT (Erinnerung) anhand des zusammengesetzten Z-Wertes definiert als gewichtete Summe der einzelnen Patienten Z-Werte.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien: Veränderung von Baseline des DSST (Anzahl richtiger</p>

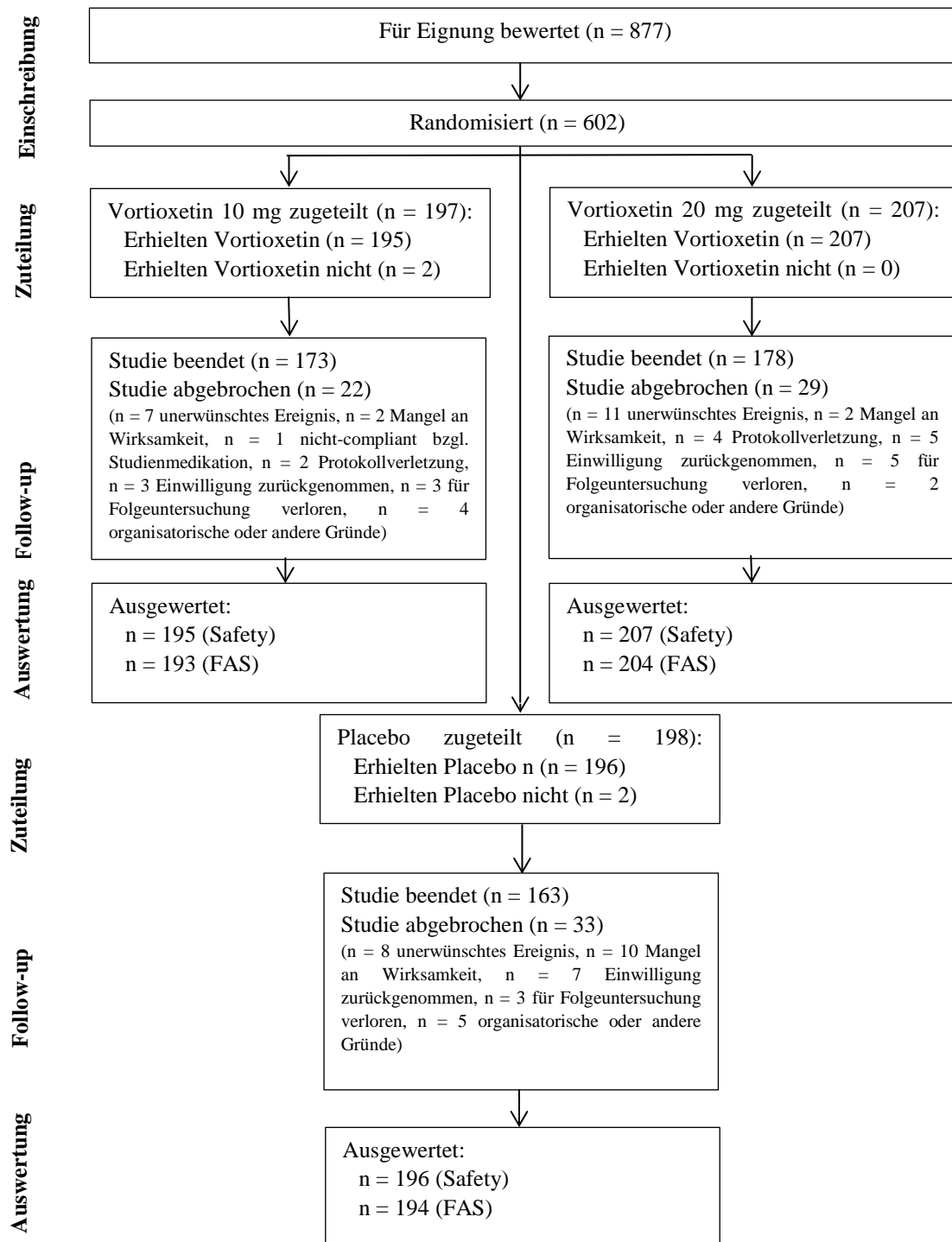
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Symbole), des RAVLT (Lernen) und RAVLT (Erinnerung); Veränderung von Baseline bis Woche 8 des TMT A, TMT B, SRT, CRT, Stroop Test (Stroop kongruent und Stroop inkongruent), PDQ, MADRS (= Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik), CGI-S, CGI-I (= Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes); Ansprechrate ($\geq 50\%$ Reduktion MADRS Gesamtwert von Baseline, z.B. nach 8 Wochen Behandlung, oder CGI-I Wert ≤ 2) und Remissionsrate (MADRS Gesamtwert ≤ 10, z.B. nach 8 Wochen Behandlung, oder CGI-S ≤ 2); ergänzend wurden Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung (= Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten), unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate UEs, einzelne UEs), Gesamtrate schwerwiegender UEs, Gesamtrate Studienabbrüche und Studienabbruchrate aufgrund UEs erfasst. (MADRS = Montgomery-Asperg Rating Scale; CGI = Clinical Global Impression; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; DSST = Digit Symbol Substitution Test; TMT A = Trail making Test A; TMT B = Trail Making Test B; SRT = Simple Reaction Time; CRT = Choice Reaction Time; Stroop Test = Stroop Colour Naming Test; PDQ = Perceived Deficits Questionnaire).</p> <p>Erhebungszeitpunkte: DSST, RAVLT, TMT A, TMT B, STROOP, SRT, CRT: Wochen 0 (Baseline), 1 und 8; PDQ: Wochen 0 und 8; MADRS, CGI-I, CGI-S: Wochen 0, 1, 4 und 8</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nein
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Das Signifikanzniveau wurde für jede Dosierung mit 2,5 % angesetzt, um ein gesamtes Signifikanzniveau von 5 % zu erhalten. Der Behandlungsunterschied zwischen Placebo und Vortioxetin wurde auf 0,25 für jede Dosis geschätzt; die SD der Veränderung des zusammengesetzten Z-Wertes von Baseline wurde mit 0,68 angenommen. Unter diesen Annahmen ergeben 200 Patienten pro Behandlungsgruppe eine Power von etwa 90 % für das Auffinden mindestens einer signifikanten Dosierung in Woche 8, und eine Power von etwa 85 % für das Auffinden einer spezifischen signifikanten Dosierung. Um einer angenommenen Abbruchrate von 20 %</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Rechnung zu tragen wurde geplant insgesamt 600 Patienten (200 Patienten pro behandlungsgruppe) in die Studie aufzunehmen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalysen oder vorzeitigen Studienabbruch berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Erstellung der Randomisierungsliste mittels Computer
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Jeder Patient erhielt zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs eine Screening-Nummer. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscodes im Verhältnis 1:1:1 zugeteilt. Es wurden gleich viele Randomisierungsnummern für die 3 Behandlungsgruppen vorbereitet. Die Randomisierung wurde als Blockrandomisierung in Blöcken von 6 vorgenommen; jedes Studienzentrum erhielt Randomisierungsnummern von 3 Blöcken zu einem Zeitpunkt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten wurden mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems randomisiert. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde in diesem System dokumentiert. Globale Pharmakovigilanz und Untersuchender bzw. Pharmazeut hatten via dieses System Zugang zu Behandlungsdetails jedes Patienten, und hatten einen separaten Zugangscode für das Entblindungsmodul des Systems. Die Geheimhaltung war dadurch gewährleistet. Die Patienten erhielten die Studienmedikation in Behältnissen bei jedem Besuch
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung des Randomisierungscodes mittels Computer durch H. Lundbeck A/S. Aufnahme in die Studie: nicht angegeben; Zuteilung zur Gruppe: nicht angegeben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelblinde Studie; der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde im interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-System dokumentiert. Dadurch waren a) Patient, b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten und c) diejenigen, die die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zielgrößen beurteilen, verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Geschmack und Geruch identisch
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Es wurde vorab ein statistischer Analysenplan für die primäre Wirksamkeitsanalyse und die relevanten sekundären Wirksamkeitsanalysen festgelegt:</p> <p>Um der Multiplizität Rechnung zu tragen wurden Vortioxetin 10 mg und 20 mg in der primären und den relevanten sekundären Wirksamkeitsanalysen separat gegen Placebo anhand Bonferroni-korrigiertem Signifikanzniveau von $0,05/2 = 0,025$ untersucht.</p> <p>Folgende Reihenfolge hierarchisch gestaffelter primärer und relevanter sekundärer Endpunkte wurde eingesetzt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Veränderung des zusammengesetzten Z-Wertes vom Basiswert in Woche 8 (primär). 2. Veränderung des DSST vom Basiswert in Woche 8 (Anzahl richtiger Symbole). 3. Veränderung des RAVLT Wertes (Lernen) vom Basiswert in Woche 8. 4. Veränderung des RAVLT Wertes (Erinnerung) vom Basiswert in Woche 8. <p>Sobald eine Hypothese verworfen wurde (d.h. kein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo auf 0,025 Signifikanzniveau bei einer Dosis (10 oder 20 mg/Tag)), wurde das Testprozedere für alle folgenden Endpunkte dieser Dosis gestoppt.</p> <p>Statistische Analyse des primären und der sekundären Zielparameter (außer Response, Remission, PDQ, CGI-I und CGI-S, MADRS):</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Strukturen der kognitiven Tests wurden die Rohdaten zunächst standardisiert. Der individuelle zusammengesetzte Z-Wert entspricht dabei der gewichteten Summe der 3 standardisierten Testwerte. Der DSST Wert wurde mit einer Wichtung von 0,5 und die beiden Werte des RAVLT (Lernen bzw. Erinnerung) wurden mit einer Wichtung von 0,25 berücksichtigt. MMRM mit nicht-strukturierter Kovarianzstruktur, anhand FAS und OC. Das Modell enthielt Parameter für gruppiertes Studienzentrum, Basiswert, Interaktion Basiswert - Studienzentrum, Interaktion Behandlung - Studienzentrum.</p> <p>Die Analyse des primären und der relevanten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sekundären Endpunkte wurde mit der PP Population wiederholt.</p> <p>Außerdem wurde für den primären und die relevanten sekundären Endpunkte ein ANCOVA, adjustiert an Basiswert, Studienzentrum und Behandlung (FAS, OC und LOCF) als fixe Effekte durchgeführt.</p> <p>Weitere Sensitivitätsanalysen wurden für den primären Endpunkt durchgeführt (MMRM mit geänderter Behandlungsvariablen, MMRM mit alternativ ermitteltem zusammengesetztem Z-Wert, MMRM mit den Patienten, die die Studie vollendet haben).</p> <p>Die Wirkung auf kognitive Leistung nach Korrektur für depressive Symptome und der Anteil des direkten Behandlungseffekts wurden anhand von 2 ANCOVA Modellen untersucht.</p> <p>Die Veränderung von Baseline in Woche 8 des PDQ (gesamt und Subskalenwerte) wurde mittels ANCOVA mit Studienzentrum und Behandlung als Faktoren und Basiswert als Kovariable analysiert.</p> <p>Response und Remission auf Basis MADRS, und auf Basis von CGI-I und CGI-S (post-hoc) wurden anhand logistischer Regression mit Behandlung als Faktor und Basiswert als Kovariable (LOCF und OC) analysiert.</p> <p>Die primären und sekundären Analysen wurden in Patienten wiederholt, die nicht auf die Behandlung angesprochen haben oder Nicht-Remitter waren.</p> <p>MADRS wurde anhand MMRM analysiert.</p> <p>Studienzentren mit weniger als 4 Patienten in der FAS Gruppe wurden innerhalb eines Landes kombiniert. Falls dennoch weniger als 5 Patienten resultierten, wurde mit anderen kombinierten oder nicht-kombinierten Zentren vergleichbarer Länder kombiniert</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es wurden Subgruppenanalysen post-hoc für den Endpunkt MADRS Gesamtwert bezüglich Alter (≤ 50, > 50 Jahre) und Geschlecht durchgeführt.</p> <p>Für die Endpunkte Studienabbruch aufgrund von UEs, Gesamtrate UEs und einzelne UEs wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich Geschlechts durchgeführt. Die Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UEs und Gesamtrate UEs sind in Sektion 4.3.1.3.2 dargestellt</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Vortioxetin 10 mg n = 197, Vortioxetin 20 mg n = 207, Placebo n = 198, gesamt n = 602 b) Vortioxetin 10 mg n = 195, Vortioxetin 20 mg n = 207, Placebo n = 196, gesamt n = 598 c) Vortioxetin 10 mg n = 193, Vortioxetin 20 mg n = 204, Placebo n = 194, gesamt n = 591 (FAS Population)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<i>Vortioxetin 10 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 22) (n = 7 unerwünschtes Ereignis, n = 2 Mangel an Wirksamkeit, n = 1 nicht-compliant bzgl. Studienmedikation, n = 2 Protokollverletzung, n = 3 Einwilligung zurückgenommen, n = 3 für Folgeuntersuchung verloren, n = 4 organisatorische oder andere Gründe). <i>Vortioxetin 20 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 29) (n = 11 unerwünschtes Ereignis, n = 2 Mangel an Wirksamkeit, n = 4 Protokollverletzung, n = 5 Einwilligung zurückgenommen, n = 5 für Folgeuntersuchung verloren, n = 2 organisatorische oder andere Gründe). <i>Placebo:</i> Behandlung abgebrochen (n = 33) (n = 8 unerwünschtes Ereignis, n = 10 Mangel an Wirksamkeit, n = 7 Einwilligung zurückgenommen, n = 3 für Folgeuntersuchung verloren, n = 5 organisatorische oder andere Gründe)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitraum der Studienaufnahme: -10 bis -2 Tage vor Randomisierung. Sicherheits-Nachbeobachtung 4 Wochen nach 8-wöchiger Behandlungsphase bzw. Studienabbruch
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nein
a: nach CONSORT 2010.		

Patientenfluss im Flow-Chart gemäß CONSORT (Studie 14122A)

Safety Population: alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

FAS Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Messwert des DSST, RAVLT (Lernen) und RAVLT (Erinnerung) zu den Zeitpunkten Baseline und nach Baseline ergaben.

Tabelle 4-401 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **CCT-002**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit von 3 festen Vortioxetin-Dosierungen (5, 10 und 20 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo, ermittelt durch MADRS nach 8 Wochen Behandlung in Patienten mit MDD
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nein
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: MDD gemäß DSM-IV-TR Kriterien (Klassifizierungscode 296.2x und 296.3x) als primäre Diagnose; Männer oder Frauen im Alter ≥ 20 Jahre und ≤ 64 Jahre; Dauer des gegenwärtigen MDE mindestens 3 Monate; MADRS Gesamtwert ≥ 26 und CGI-S Wert ≥ 4 bei Screening und Baseline; weitere Einschlusskriterien siehe Studienbericht.</p> <p>Ausschlusskriterien: jegliche andere psychiatrische Erkrankung außer MDD (DSM-IV-TR™, MINI) - ein Patient der Symptome von Ängstlichkeit zeigte konnte eingeschlossen werden, außer er erfüllte die diagnostischen Kriterien einer gegenwärtigen Angsterkrankung gemäß DSM-IV-TR; gegenwärtige oder vergangene manische oder hypomanische Phase; Schizophrenie, oder jegliche andere psychotische Erkrankung, einschließlich MDD mit psychotischen Merkmalen, mentale Verzögerung, organische mentale Erkrankung oder mentale Erkrankung aufgrund eines allgemeinen medizinischen Zustands gemäß DSM-IV-TR; gegenwärtige oder vergangene Diagnose einer substanzbedingten Erkrankung (außer Nikotin- und Koffein-bedingt) gemäß DSM-IV-TR - Patienten mit bestätigtem, positivem Urin-Substanz-Screen (außer verordnete Medikation oder Medikation, die nicht Substanzmissbrauch darstellt) wurden ausgeschlossen; gegenwärtige oder vergangene signifikante neurologische Erkrankung (einschließlich Epilepsie); neurodegenerative Erkrankung (Alzheimer,</p>

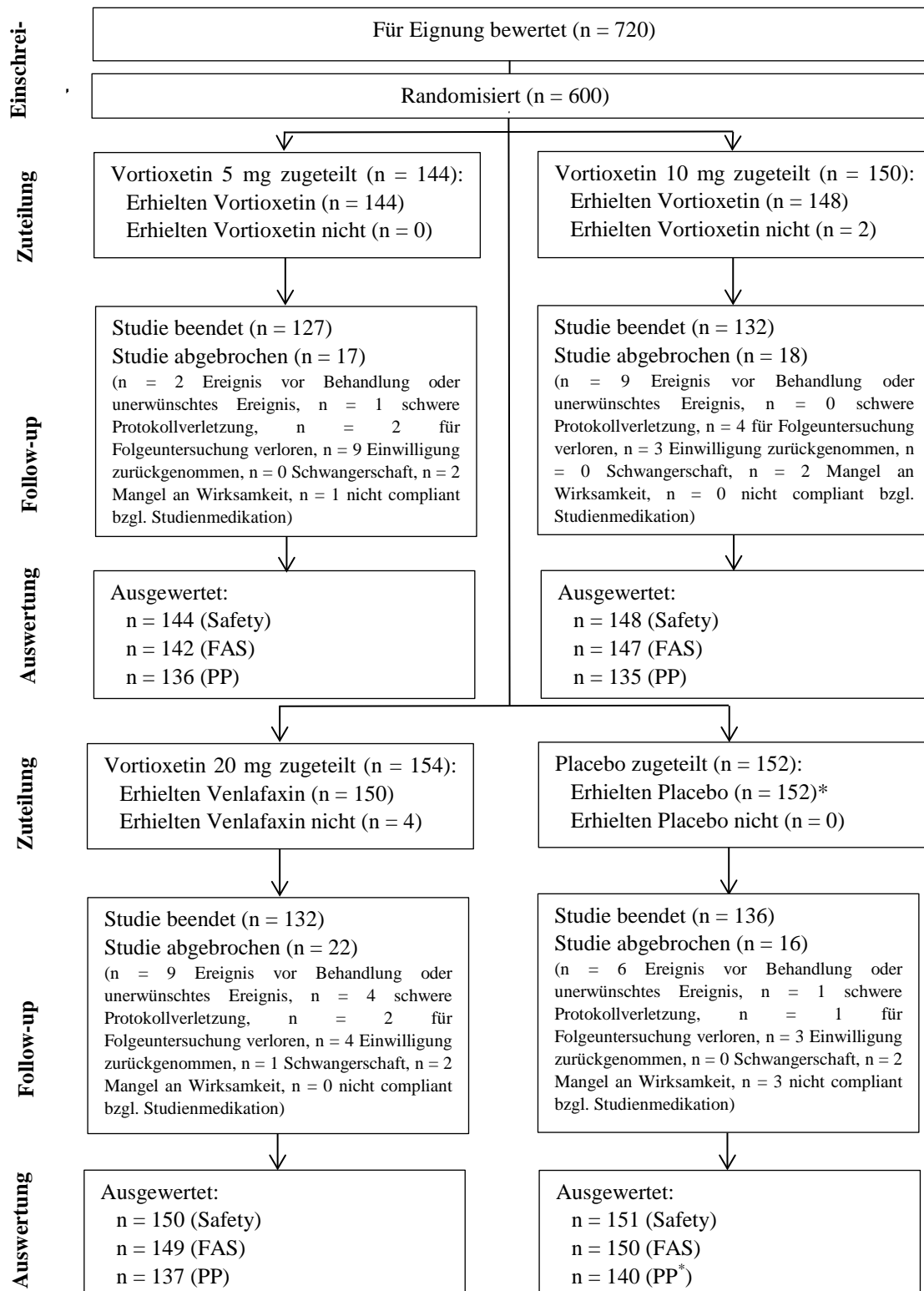
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Parkinson, Multiple Sklerose, Huntington usw.); jegliche DSM-IV-TR Achse II Erkrankung, die die Studie beeinträchtigen könnte; gegenwärtige depressive Symptome gemäß Untersuchendem resistent gegenüber 2 adäquaten antidepressiven Behandlungen von jeweils mindestens 6-wöchiger Dauer; Elektrokrampftherapie, Vagusnerv-Stimulation oder wiederholte transkraniale Stimulation innerhalb von 6 Monaten vor Screening; gegenwärtige formale kognitive Therapie oder Verhaltenstherapie, oder systematische Psychotherapie, oder Vorhaben während der Studie eine solche Therapie zu beginnen; signifikantes Selbstmordrisiko oder Wert ≥ 5 auf der 10-Punkte Skala (Selbstmordgedanken) des MADRS oder Selbstmordversuch in den vorangehenden 6 Monaten vor Screening; Einnahme jeglicher Testsubstanz innerhalb von 12 Wochen vor erster Dosis der Studienmedikation; frühere Einnahme von Vortioxetin; weitere Ausschlusskriterien siehe Studienbericht</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Takeda Ltd., Covance (Zentrallabor), ICON (Studiendurchführung, Monitoring), eResearch Technology (EKG), Almac (Verwaltung Studienmedikation)</p> <p>91 Studienzentren in 17 Ländern: Japan (31), Europa (44), Asien/Ozeanien (16, davon hat 1 Zentrum keine Patienten eingeschlossen)</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Vortioxetin 5 mg/Tag:</u> Wochen 1 - 8: 5 mg Vortioxetin/Tag, Wochen 9 - 10: Placebo (je 1 Tablette/Tag)</p> <p><u>Vortioxetin 10 mg/Tag:</u> Wochen 1 - 8: 10 mg Vortioxetin/Tag, Wochen 9 - 10: Placebo (je 1 Tablette/Tag);</p> <p><u>Vortioxetin 20 mg/Tag:</u> Woche 1: 10 mg Vortioxetin/Tag, Wochen 2 - 8: 20 mg Vortioxetin/Tag Wochen 9 - 10: Placebo (je 1 Tablette/Tag);</p> <p><u>Placebo:</u> 1 Tablette Placebo/Tag</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäres Zielkriterium: Veränderung von Baseline bis Woche 8 des MADRS Gesamtwertes (LOCF) (= Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik).</p> <p>Sekundäre Zielkriterien: MADRS-Ansprechen in Woche 8 (LOCF) (≥ 50 % Reduktion MADRS Gesamtwert von Baseline, = Endpunkt Ansprechrates), MADRS-Remission in Woche 8 (LOCF)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(MADRS Gesamtwert ≤ 10, = Endpunkt Remissionsrate), CGI-I Wert in Woche 8 (LOCF) (= Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes), SDS Gesamtwert in Woche 8 (LOCF), weitere Endpunkte: Veränderung des MADRS Gesamtwertes in jeder Untersuchungswoche, MADRS-Ansprechen in jeder Untersuchungswoche, MADRS-Remission in jeder Untersuchungswoche, CGI-I in jeder Untersuchungswoche, Veränderung des CGI-S von Baseline in jeder Untersuchungswoche, Veränderung des SDS von Baseline in jeder Untersuchungswoche, Veränderung des HAMA von Baseline in jeder Untersuchungswoche;</p> <p>ergänzend wurden Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung (= Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten), unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate UEs, einzelne UEs), Gesamtrate schwerwiegender UEs, Gesamtrate Studienabbrüche und Studienabbruchrate aufgrund UEs erfasst.</p> <p>(MADRS = Montgomery-Asperg Rating Scale; CGI = Clinical Global Impression; SDS = Sheehan Disability Scale).</p> <p>Erhebungszeitpunkte: MADRS, CGI-S: Wochen 0, 1, 2, 4, 6 und 8; CGI-I: Wochen 1, 2, 4, 6 und 8; HAMA, SDS: Wochen 0, 4 und 8; C-SSRS: Wochen 0, 1, 2, 4, 6, 8, 9 und 10; DESS: Wochen 9 und 10.</p> <p>Die bewertenden Personen der Endpunkte wurden durch ein spezifisches Training für die Endpunkte MADRS und HAMA geschult</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nein
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es sollten 600 - 615 Patienten (etwa 150 Patienten pro Arm, darunter mindestens 20 % Japaner) in die Studie aufgenommen werden. Mit dieser Gruppengröße und einer SD von 8,2 für den Endpunkt Veränderung von Baseline im MADRS Gesamtwert, war es ausreichend eine Power von mindestens 85 % zu erzielen, um einen Unterschied von 3,0 Punkten zwischen Vortioxetin und Placebo anhand 2-Werte t-Test mit 2-seitigem Signifikanzniveau von 0,05 adjustiert gemäß Dunnet Verfahren zu erkennen</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen	Keine Zwischenanalysen oder vorzeitigen Studienabbruch berichtet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Erstellung der Randomisierungsliste durch Takeda. Die Randomisierungsliste ist in Appendix 16.1.7 verfügbar und wird als geeignet eingeschätzt. Keine Details zur Methodik angegeben. Die Patienten wurden anhand eines interaktiven Stimme - Antwort bzw. Web - Antwort Systems einem Behandlungsarm zugeteilt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung (Blockgröße 4)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde mittels interaktivem Stimme - Antwort System bzw. interaktivem Web-basierten Antwort System vorgenommen. Informationen zur Randomisierung wurden in einem gesicherten Bereich gespeichert, zu dem nur autorisiertes Personal Zugang hatte. Die Patienten erhielten die Studienmedikation in Behältnissen bei den Besuchen 2 - 8 anhand des interaktiven Stimme - Antwort System bzw. interaktiven Web-basierten Antwort Systems
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste durch Takeda. Aufnahme in die Studie: nicht angegeben; Zuteilung zur Gruppe: nicht angegeben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten (die Patienten wurden nicht darüber informiert, dass Sie Placebo erhielten, um die Studiendaten nicht zu beeinträchtigen). Die Verblindung sollte durch den Untersuchenden nicht gebrochen werden, sofern nicht für die medizinische Behandlung notwendig bzw. in medizinischem Notfall. In diesem Fall konnte der Untersuchende die Information via interaktives Stimme - Antwort System bzw. interaktives Web-basierten Antwort Systems erhalten. Die Verblindung wurde für 1 Patientin aufgrund von Schwangerschaft aufgehoben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikationen hatten ein identisches Aussehen
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer und sekundäre Endpunkte (außer Ansprechen und Remission): ANCOVA (FAS, LOCF bzw. OC; für den primären Endpunkt zusätzlich PP) mit Behandlung als fester Effekt und Basiswerte als Kovariable (mit Adjustierung an Multiplizität nach Dunnet-Hsu Verfahren). Ergänzend wurde für den primären Endpunkt eine MMRM Analyse (FAS) durchgeführt.</p> <p>Ansprechrate und Remissionsrate (FAS, LOCF) wurden mittels logistischer Regression mit Basiswert MADRS als Kovariable analysiert.</p> <p>Alle statistischen Tests wurden 2-seitig mit 5 % Signifikanzniveau durchgeführt. 95 % Konfidenzintervalle und p-Wert Schätzungen wurden angegeben</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt wurden Subgruppenanalysen bezüglich Land (Japan, nicht-Japan), Geschlecht, Alter (≤ 50 Jahre, ≥ 51 Jahre), MADRS Gesamtwert bei Baseline (≤ 30 , ≥ 31) und HAMA Gesamtwert bei Baseline (≤ 19 , ≥ 20) durchgeführt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Vortioxetin 5 mg n = 144, Vortioxetin 10 mg n = 150, Vortioxetin 20 mg n = 154, Placebo n = 152, gesamt n = 600</p> <p>b) Vortioxetin 5 mg n = 144, Vortioxetin 10 mg n = 148, Vortioxetin 20 mg n = 150, Placebo n = 152, gesamt n = 594</p> <p>c) Vortioxetin 5 mg n = 142 (FAS) / 136 (PP), Vortioxetin 10 mg n = 147 (FAS) / 135 (PP), Vortioxetin 20 mg n = 149 (FAS) / 137 (PP), Placebo n = 150 (FAS) / 140 (PP), gesamt n = 588 (FAS Population) / 548 (PP Population)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><i>Vortioxetin 5 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 17) (n = 2 Ereignis vor Behandlung oder unerwünschtes Ereignis, n = 1 schwere Protokollverletzung, n = 2 für Folgeuntersuchung verloren, n = 9 Einwilligung zurückgenommen, n = 0 Schwangerschaft, n = 2 Mangel an Wirksamkeit, n = 1 nicht compliant bzgl. Studienmedikation).</p> <p><i>Vortioxetin 10 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 18) (n = 9 Ereignis vor Behandlung oder unerwünschtes Ereignis, n = 0 schwere</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Protokollverletzung, n = 4 für Folgeuntersuchung verloren, n = 3 Einwilligung zurückgenommen, n = 0 Schwangerschaft, n = 2 Mangel an Wirksamkeit, n = 0 nicht compliant bzgl. Studienmedikation).</p> <p><i>Vortioxetin 20 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 22) (n = 9 Ereignis vor Behandlung oder unerwünschtes Ereignis, n = 4 schwere Protokollverletzung, n = 2 für Folgeuntersuchung verloren, n = 4 Einwilligung zurückgenommen, n = 1 Schwangerschaft, n = 2 Mangel an Wirksamkeit, n = 0 nicht compliant bzgl. Studienmedikation).</p> <p><i>Placebo:</i> Behandlung abgebrochen (n = 16) (n = 6 Ereignis vor Behandlung oder unerwünschtes Ereignis, n = 1 schwere Protokollverletzung, n = 1 für Folgeuntersuchung verloren, n = 3 Einwilligung zurückgenommen, n = 0 Schwangerschaft, n = 2 Mangel an Wirksamkeit, n = 3 nicht compliant bzgl. Studienmedikation)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Zeitraum der Studienaufnahme: 1 Woche vor Randomisierung.</p> <p>Sicherheits-Nachbeobachtung 4 Wochen nach 8-wöchiger Behandlungsphase bzw. Studienabbruch</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nein
a: nach CONSORT 2010.		

Patientenfluss im Flow-Chart gemäß CONSORT (Studie CCT-002)

* 1 Patient der Placebo-Gruppe wurde aus allen Analysen ausgeschlossen, da angenommen wurde, dass er an einer anderen Studie teilgenommen hat

Safety Population: alle Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

FAS Population: Laut Sektion 9.7.1.1, Seite 58 Studienbericht enthält die FAS Population alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben bzw. 1 Patient der Placebo-Gruppe wurde aus allen Analysen ausgeschlossen, da angenommen wurde, dass er an einer anderen Studie teilgenommen hat (Gesamt n = 593, n = 151 Placebo, n = 144 Vortioxetin 5 mg, n = 148 Vortioxetin 10 mg, n = 150 Vortioxetin 20 mg, Tabelle 11.a, S. 65 Studienbericht) und enthält somit gleich viele Patienten wie die Safety Population. Dies entspricht nicht der FAS Population, die in der Ergebnistabelle der Studie angegeben ist (Gesamt n = 588, n = 150 Placebo, n = 142 Vortioxetin 5 mg, n = 147 Vortioxetin 10 mg, n = 149 Vortioxetin 20 mg). Es wird angenommen, dass die Diskrepanz durch inkongruente Definition der FAS Population in Sektion 9.7.1.1 bzw. den Ergebnistabellen erklärbar ist; diese Annahme wird durch Angaben in Tabelle 1.1.6.2.1 gestützt.

Die FAS Population enthält in klinischen Studien im Allgemeinen alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Messwert ergaben.

PP Population: alle Patienten der FAS Population ohne schwerwiegende Protokollverletzung, die den mindest-Protokollanforderungen genügten, und für die Analyse des primären Endpunkts in Frage kamen

Tabelle 4-402 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 202

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit einer Behandlung mit flexiblen Vortioxetin-Dosierungen (10 mg oder 20 mg einmal täglich) auf die kognitive Dysfunktion im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit MDD
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nein
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: rezidivierende MDD als primäre Diagnose gemäß DSM-IV-TR Kriterien (Klassifizierungscode 296.3x); der gegenwärtige MDE wurde mittels MINI V6.0.0 bestätigt; der Patient erhielt eine verordnete Behandlung für eine vorhergehende MDE; Dauer der gegenwärtigen MDE mindestens 3 Monate; MADRS Gesamtwert ≥ 26 bei Screening und Baseline; der Patient berichtet subjektive kognitive Dysfunktion (wie z.B. Schwierigkeiten sich zu konzentrieren, langsames Denken und Schwierigkeit Neues zu erlernen oder sich an Etwas zu erinnern); Männer oder Frauen im Alter ≥ 18 bis ≤ 65 Jahre; weitere übliche Einschlusskriterien siehe Studienbericht.</p> <p>Ausschlusskriterien: DSST-Wert (Zahlen korrekt) bei Baseline ≥ 70; der Patient war nach Meinung des Untersuchenden beim Baseline-Besuch nicht in der Lage die neuropsychologischen Tests valide auszufüllen; jegliche gegenwärtige psychiatrische Erkrankung außer MDD (definiert mittels DSM-IV-TR, MINI Version 6.0.0), gegenwärtige oder vergangene Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätserkrankung, tiefgreifende Entwicklungsstörung, manische oder hypomanische Phase, Schizophrenie, oder jegliche andere psychotische Erkrankung, einschließlich MDD mit psychotischen Merkmalen, mentale Verzögerung, organische mentale Erkrankung, oder mentale Erkrankung aufgrund eines allgemeinen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>medizinischen Zustands gemäß DSM-IV-TR; gegenwärtige Diagnose von Alkohol- oder Drogenmissbrauch oder -Abhängigkeit (außer Nikotin und Koffein) gemäß DSM-IV-TR, der/die nicht mindestens 2 Jahre vor Screening in anhaltender voller Remission waren (negatives Drogenscreening im Urin vor Baseline); gegenwärtige oder vergangene klinisch signifikante neurologische Erkrankung (einschließlich Epilepsie); neurodegenerative Erkrankung (Alzheimer, Parkinson, Multiple Sklerose, Huntington usw.); jegliche DSM-IV Achse II Erkrankung, die die Studie beeinflussen könnte; gegenwärtige depressive Symptome gemäß Untersuchendem resistent gegenüber 2 adäquaten antidepressiven Behandlungen in empfohlener Dosierung von jeweils mindestens 6-wöchiger Dauer; Elektrokrampftherapie, Stimulation des Vagusnervs, oder wiederholte transkraniale magnetische Stimulation innerhalb von 6 Monaten vor Screening; formale kognitive Therapie oder Verhaltenstherapie, systemische Psychotherapie innerhalb von < 6 Monaten vor Screening, oder Vorhaben während der Studie eine solche Therapie zu beginnen; signifikantes Selbstmordrisiko gemäß Untersuchendem, oder Wert ≥ 5 in Punkt 10 (Selbstmordgedanken) des MADRS, oder Selbstmordversuch während der vorangehenden 6 Monate; der Patient stellt nach Meinung des Untersuchenden ein Schädigungs-Risiko für Andere dar; in der Vergangenheit moderates oder schweres Trauma des Kopfes (z.B. Verlust des Bewusstseins für mehr als 1 Stunde) oder andere neurologische Erkrankungen oder systemische medizinische Erkrankungen, die nach Meinung des Untersuchenden wahrscheinlich die Funktion des ZNS beeinflussen; Einnahme jeglicher Testsubstanz < 30 Tage vor Screening oder 5 Halbwertszeiten vor Screening; frühere Teilnahme an dieser Studie; frühere Einnahme von Vortioxetin; der Patient hat auf frühere adäquate Behandlung mit Duloxetin nicht angesprochen; weitere übliche Ausschlusskriterien siehe Studienbericht</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Takeda Development Center Americas Inc., Acurian Inc. USA, Covance Europa und USA 80 Studienzentren in 7 Ländern: USA (51), Bulgarien (10), Deutschland (7), Polen (4), Russische Föderation (3), Ukraine (3), Finnland (2)</p>

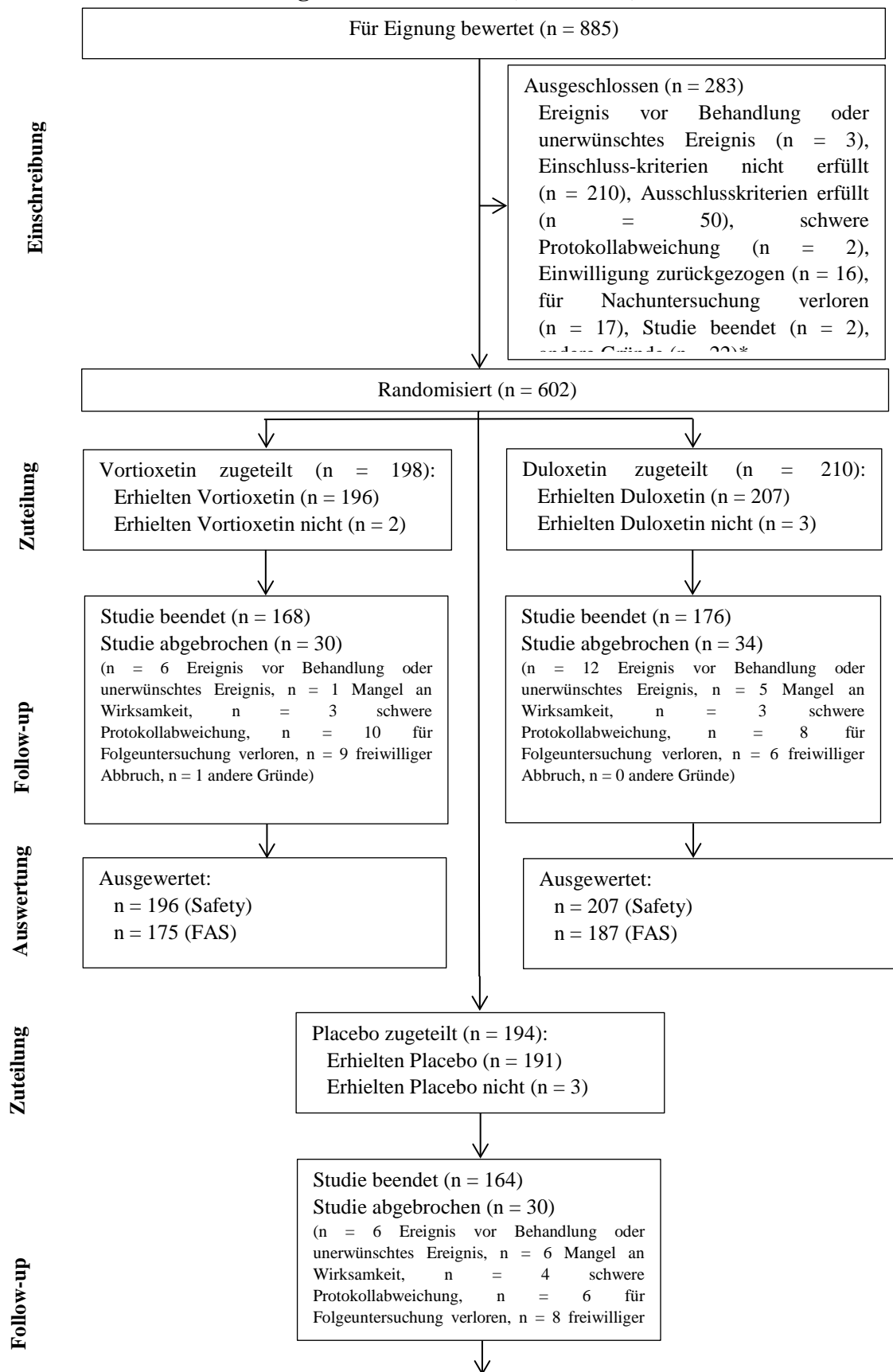
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Vortioxetin 10 - 20 mg/Tag (1 Tablette formuliert in einer Kapsel/Tag): 10 mg/Tag während der 1. Behandlungswoche, 10 oder 20 mg/Tag (flexible Dosierung) während der restlichen 7 Behandlungswochen; Placebo in Woche 9; Duloxetin 60 mg/Tag (1 Kapsel formuliert in einer 2. Kapsel/Tag): 60 mg/Tag Duloxetin während 8 Behandlungswochen; Duloxetin 30 mg/Tag in Woche 9; Placebo (1 Kapsel/Tag)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: Veränderung des DSST Wertes von Baseline bis Woche 8 (Geschwindigkeit der Verarbeitung, ausführendes Funktionieren). Sekundäre Zielkriterien: Veränderung des PDQ-Untertes Aufmerksamkeit / Konzentrieren und Planung / Organisation (Summe der Werte 1, 4, 5, 8, 9, 12, 13, 16, 17 und 20) von Baseline bis Woche 8; CGI-I in Woche 8, kognitive Dysfunktion (Veränderung des TMT A (Geschwindigkeit der Verarbeitung), TMT B (ausführendes Funktionieren), Stroop Test (ausführendes Funktionieren), GMLT (ausführendes Funktionieren, visuelles Lernen und Erinnerung), Erkennungsaufgabe (motorische Geschwindigkeit), Identifizierungsaufgabe (Aufmerksamkeit), One-back Aufgabe (Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis), DSST-Wert bei Patienten, die gemäß MADRS nicht ansprechen oder nicht in Remission sind, Anteil Verbesserung der kognitiven Dysfunktion mittels Veränderung des MADRS Gesamtwertes und des DSST Wertes), jeweils von Baseline bis Woche 8; depressive Symptome (Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline bis Woche 8 (= Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik) und der Einzelwerte von Baseline bis Woche 8, Ansprechrate (definiert als ≥ 50 % Abnahme des MADRS Gesamtwertes von Baseline) in Woche 8, Remissionsrate (definiert als MADRS Gesamtwert ≤ 10) in Woche 8, CGI Wert in Woche 8 (= Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes); ergänzend wurden Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung (= Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten), unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate UEs, einzelne UEs), Gesamtrate schwerwiegender UEs, Gesamtrate Studienabbrüche und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienabbruchrate aufgrund UEs erfasst. (DSST = Digit Symbol Substitution Test; PDQ = Perceived Deficits Questionnaire; TMT = Trail making Test; GMLT = Groton Maze Learning Test; MADRS = Montgomery-Asperg Rating Scale; CGI = Clinical Global Impression). Erhebungszeitpunkte: Wochen 0 (Baseline), 1, 4, 8 (DSST, TMT A und B, Stroop Test, GMLT, One-back: Wochen 0 und 8)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nein
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine SD von 10,8 wurde für die Veränderung des DSST Wertes (Nummern korrekt) von Baseline in Woche 8 angenommen; eine Drop-Out Rate von 15 % wurde angenommen; daher wurden insgesamt 600 Patienten (200 pro Behandlungsgruppe) kalkuliert, um eine mindestens 80 % Power für die Erfassung eines Unterschieds von 3,3 zwischen Vortioxetin und Placebo mittels 2-sample T-Test mit einem 2-seitigen Signifikanzlevel von 0,05 zu erreichen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalysen oder vorzeitigen Studienabbruch berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht angegeben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung (Blockgröße 6)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Für die Randomisierung der Studienteilnehmer und die Zuteilung der Studienmedikation wurde ein interaktives, durch Stimme aktiviertes bzw. web-basiertes Antwort-System genutzt. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline, um den Patienten zu randomisieren, bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Die Patienten erhielten die Studienmedikation in Behältnissen bei Besuch 2 (Baseline), 3, 4 und 6
10	Randomisierung, Durchführung	Erstellung der Randomisierungsliste: nicht explizit angegeben (vermutlich Mitarbeiter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	des Takeda Global Research & Development Center). Aufnahme in die Studie: untersuchende Person bzw. Beauftragter; Zuteilung zur Gruppe: untersuchende Person bzw. Beauftragter
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten bzw. web-basierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer Studiennummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren a) Patient, b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Vortioxetin, Duloxetine und Placebo wurden in gleichen Kapseln verabreicht; das Aussehen der Interventionen war daher identisch
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Alle statistischen Tests, Konfidenzintervalle und P-Werte waren 2-seitig und wurden auf 5 % Signifikanzlevel ausgewertet; es wurde keine Anpassung aufgrund von Multiplizität vorgenommen; deskriptive Statistik für kontinuierliche Variablen enthielt Anzahl der Patienten, Mittelwert, SD bzw. SE, Minimum, Median, und Maximum. Für kategorische Daten wurden Anzahl und Prozent angegeben.</p> <p>Fehlende Werte wurden durch LOCF Methode ergänzt, außer für fehlende Einzelwerte einer Mehrfach-Bewertung (hier: Kalkulation eines Gesamtscores mit SAS Funktion CEIL). Sofern > 20 % der Werte fehlten wurde der Gesamtwert als fehlend angesehen. Alle statistischen Analysen wurden mit SAS (Version 9.1.3, Unix Plattform) berechnet.</p> <p>Der primäre Endpunkt und sekundäre Endpunkte wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung und gepooltem Studienzentrum als feste Faktoren und Basiswert als Kovariable durchgeführt. Interaktion zwischen Zentrum und Behandlung wurde ebenfalls mittels ANCOVA untersucht.</p> <p>Die Analysen enthielten alle Patienten der FAS Gruppe. Sofern > 5 % der FAS Population schwere Protokollverstöße verzeichneten, wurde die Analyse auch anhand der PPS Gruppe durchgeführt. Eine Sensitivitätsanalyse wurde außerdem für den primären Endpunkt mit Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>durchgeführt, die die 8-wöchige Behandlung abschlossen.</p> <p>Fehlende Werte wurden durch sequentielle Regression und multiple Imputation angerechnet; fehlende Werte der Kontroll- und experimentellen Behandlungsarme wurden auf Basis der verfügbaren Daten der Kontroll-Patienten, unter Verwendung der PROC MI Methode, angerechnet.</p> <p>Veränderung PDQ Gesamtwert und Subscores, MADRS Gesamtwert und GCI-S bzw. GCI-I (GCI-S als Kovariable) wurden anhand MMRM und ANCOVA (LOCF und OC) analysiert. Ansprechrate und Remission wurden anhand logistischer Regression, adjustiert an Basiswert und Behandlung, mittels LOCF und OC Methoden analysiert.</p> <p>Verbesserung der kognitiven Dysfunktion durch Verbesserung der Depression wurde anhand Pfad-Analyse mit Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline beim letzten Besuch und DSST Gesamtwert (korrekte Symbole) als endogene Variablen und Behandlung als exogene Variable analysiert.</p> <p>Eine Sequenztestung auf Signifikanzniveau 0,05 wurde für Schlüsselendpunkte durchgeführt, um 2-seitigen Typ I Fehler betreffend Wirksamkeitsendpunkte auszuschließen; die sequentielle Testprozedur für alle folgenden Endpunkte wurde gestoppt, sobald ein nicht-signifikanter Endpunkt ($p \geq 0,05$) resultierte.</p> <p>Alle Sicherheitsauswertungen wurden mit deskriptiver Statistik beschrieben. Das Safety Set enthielt alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte durchgeführt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Vortioxetin n = 198, Duloxetine n = 210, Placebo n = 194, gesamt n = 602</p> <p>b) Vortioxetin n = 196, Duloxetine n = 207, Placebo n = 191, gesamt n = 594</p> <p>c) Vortioxetin n = 175, Duloxetine n = 187, Placebo n = 167, gesamt n = 529 (FAS Population)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung	<i>Vortioxetin</i> : Behandlung abgebrochen (n = 30)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	mit Angabe von Gründen	<p>(n = 6 Ereignis vor Behandlung oder unerwünschtes Ereignis, n = 1 Mangel an Wirksamkeit, n = 3 schwere Protokollabweichung, n = 10 für Folgeuntersuchung verloren, n = 9 freiwilliger Abbruch, n = 1 andere Gründe).</p> <p><i>Duloxetine:</i> Behandlung abgebrochen (n = 34) (n = 12 Ereignis vor Behandlung oder unerwünschtes Ereignis, n = 5 Mangel an Wirksamkeit, n = 3 schwere Protokollabweichung, n = 8 für Folgeuntersuchung verloren, n = 6 freiwilliger Abbruch, n = 0 andere Gründe).</p> <p><i>Placebo:</i> Behandlung abgebrochen (n = 30) (n = 6 Ereignis vor Behandlung oder unerwünschtes Ereignis, n = 6 Mangel an Wirksamkeit, n = 4 schwere Protokollabweichung, n = 6 für Folgeuntersuchung verloren, n = 8 freiwilliger Abbruch, n = 0 andere Gründe)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitraum der Studienaufnahme: innerhalb von 2 - 10 Tagen vor Randomisierung. Sicherheits-Nachbeobachtung in Woche 12
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nein
a: nach CONSORT 2010.		

Patientenfluss im Flow-Chart gemäß CONSORT (Studie 202)

Auswertung



*Mehr als 1 Grund pro Patient für den Ausschluß während des Screening möglich.

Safety Population: alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben.

FAS Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Messwert nach Baseline für die Bestimmung der primären Wirksamkeit ergaben.

Tabelle 4-403 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **CCT-003**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit von 2 festen Vortioxetin-Dosierungen (5 und 10 mg/Tag), verabreicht während 8 Wochen, bei japanischen Patienten mit MDD
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nein
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: MDD gemäß DSM-IV-TR Kriterien (Klassifizierungscode 296.2x und 296.3x) als primäre Diagnose; Männer oder Frauen im Alter ≥ 20 Jahre und ≤ 75 Jahre; Dauer der gegenwärtigen MDE mindestens 3 Monate bei Screening; MADRS Gesamtwert ≥ 26 und CGI-S Wert ≥ 4 bei Screening und Baseline; weitere Einschlusskriterien siehe Studienbericht.</p> <p>Ausschlusskriterien: jegliche andere psychiatrische Erkrankung außer MDD (DSM-IV-TRTM, MINI) - ein Patient der Symptome von Ängstlichkeit zeigte konnte eingeschlossen werden, außer er erfüllte die diagnostischen Kriterien einer gegenwärtigen Angsterkrankung gemäß DSM-IV-TR; gegenwärtige oder vergangene manische oder hypomanische Phase, Schizophrenie, oder jegliche andere psychotische Erkrankung, einschließlich MDD mit psychotischen Merkmalen, mentale Verzögerung, organische mentale Erkrankung oder mentale Erkrankung aufgrund eines allgemeinen medizinischen Zustands gemäß DSM-IV-TR; gegenwärtige oder vergangene Diagnose einer substanzbedingten Erkrankung (außer Nikotin- und Koffein-bedingt) gemäß DSM-IV-TR, oder Patienten mit bestätigtem, positivem Urin-Substanz-Screen; gegenwärtige oder vergangene signifikante neurologische Erkrankung (einschließlich Epilepsie); neurodegenerative Erkrankung (Alzheimer, Parkinson, Multiple Sklerose, Huntington usw.); jegliche DSM-IV-TR Achse II Erkrankung, die die Studie beeinträchtigen könnte; gegenwärtige</p>

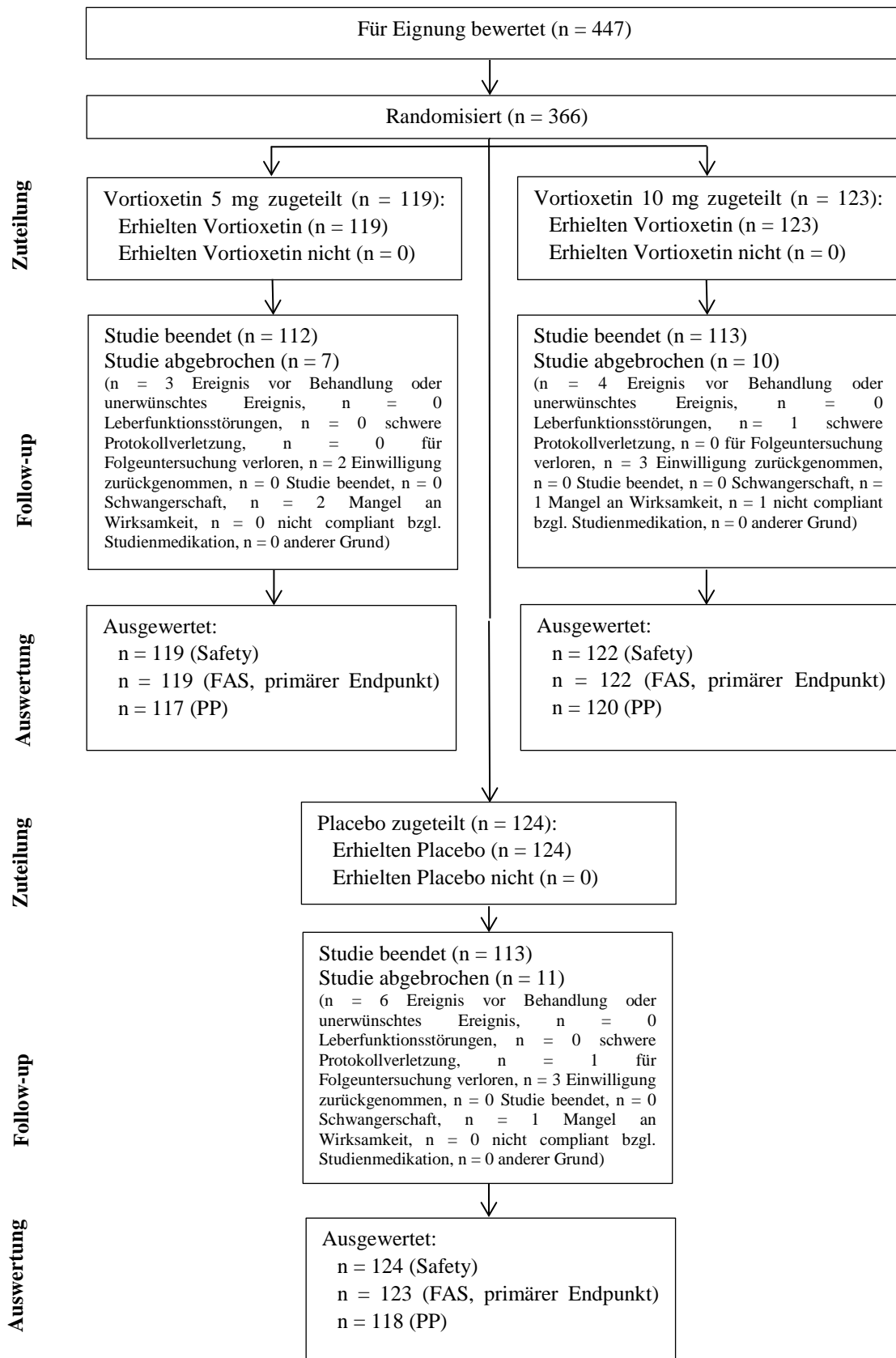
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		depressive Symptome gemäß Untersuchendem resistent gegenüber 2 adäquaten antidepressiven Behandlungen von jeweils mindestens 6-wöchiger Dauer; Elektrokrampftherapie, Vagusnerv-Stimulation oder wiederholte transkraniale magnetische Stimulationstherapie innerhalb von 6 Monaten vor Screening, oder Pläne eine Solche während der Studie zu beginnen; gegenwärtige formale kognitive Therapie oder Verhaltenstherapie, systematische Psychotherapie, oder Vorhaben während der Studie eine solche Therapie zu beginnen; signifikantes Selbstmordrisiko oder Wert ≥ 5 auf der 10-Punkte Skala (Selbstmordgedanken) des MADRS bei Screening und Baseline, oder Selbstmordversuch in den vorangehenden 6 Monaten vor Screening; Einnahme jeglicher Testsubstanz innerhalb von 12 Wochen vor erster Dosis der Studienmedikation; frühere Teilnahme an der Studie oder Einnahme von Vortioxetin in einer früheren klinischen Studie; weitere Ausschlusskriterien siehe Studienbericht
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Takeda Pharmaceutical Company Ltd., ICON Japan K.K. (Datenmanagement), Mitsubishi Chemical Medience (Zentrallabor, Pharmakogenomlabor, Labor für Polymorphismus bzgl. Metabolisierung), e-Trial Co. LTD. (interaktives Web-Antwortsystem), JCL Bioassay Corporation (Pharmakokinetik-Analysen), Mitsubishi Logistics Corporation (Verteilung Studienmedikation), DHL (Rücklauf Studienmedikation), Bell Medical Solutions (Kontrolle Notfallschlüssel). 57 Studienzentren in 1 Land (Japan)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Vortioxetin 5 mg/Tag:</u> Wochen 1 - 8: 5 mg Vortioxetin/Tag, Wochen 9 - 10: Placebo (je 1 Tablette/Tag) <u>Vortioxetin 10 mg/Tag:</u> Wochen 1 - 8: 10 mg Vortioxetin/Tag, Wochen 9 - 10: Placebo (je 1 Tablette/Tag); <u>Placebo:</u> 1 Tablette Placebo/Tag
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: Veränderung von Baseline des MADRS Gesamtwertes (LOCF) nach 8-wöchiger Behandlung (= Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik). Sekundäre Zielkriterien: MADRS-Ansprechrates nach 8-wöchiger Behandlung (LOCF) (≥ 50 % Reduktion MADRS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gesamtwert von Baseline), MADRS-Remissionsrate nach 8-wöchiger Behandlung (LOCF) (MADRS Gesamtwert ≤ 10), Veränderung des HAMD₁₇ Gesamtwertes von Baseline nach 8-wöchiger Behandlung (LOCF) (= Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik), CGI-I Wert nach 8-wöchiger Behandlung (LOCF) (= Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes), SDS Gesamtwert nach 8-wöchiger Behandlung (LOCF).</p> <p>Weitere Endpunkte: Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline zu jedem Untersuchungszeitpunkt, MADRS-Ansprechen zu jedem Untersuchungszeitpunkt, MADRS-Remission zu jedem Untersuchungszeitpunkt, Veränderung des HAMD₁₇ Gesamtwertes von Baseline zu jedem Untersuchungszeitpunkt, CGI-I zu jedem Untersuchungszeitpunkt, Veränderung des CGI-S von Baseline zu jedem Untersuchungszeitpunkt, Veränderung des SDS von Baseline zu jedem Untersuchungszeitpunkt, Pharmakokinetik, Genpolymorphismus (CYP2C19, CYP2D6); ergänzend wurden die Veränderung des HAMD₂₁ Einzelsymptoms Retardierung (allgemein) (Einzelsymptoms 8) und des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung (= Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten), unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate UEs, einzelne UEs), Gesamtrate schwerwiegender UEs, Gesamtrate Studienabbrüche und Studienabbruchrate aufgrund UEs erfasst.</p> <p>(MADRS = Montgomery-Asperg Rating Scale; CGI = Clinical Global Impression; SDS = Sheehan Disability Scale; HAMD = Hamilton Rating Scale for Depression).</p> <p>Erhebungszeitpunkte: MADRS, CGI-S: Wochen 0, 1, 2, 4, 6 und 8; CGI-I: Wochen 1, 2, 4, 6 und 8; HAMD, SDS: Wochen 0, 4 und 8.</p> <p>Die bewertenden Personen der Endpunkte wurden durch ein spezifisches Training für den Endpunkt MADRS geschult</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nein
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geplante Anzahl randomisierter Patienten war 360 Patienten (etwa 120 Patienten pro Arm). Mit dieser Gruppengröße und einer SD von 8,2 für die Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline, und einem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Unterschied von 3,0 Punkten zwischen Vortioxetin (5 mg und 10 mg/Tag) und Placebo, wurde erwartet dass diese Gruppengröße eine Power von mindestens 80 % erzielt, um den Unterschied anhand 2-Werte t-Test auf 5 % Signifikanzniveau (2-seitig) zu erkennen. Unter dieser Annahme war die Power für den F-Test insgesamt 83 %
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalysen oder vorzeitigen Studienabbruch berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Erstellung der Randomisierungsliste durch eine durch Takeda designierte verantwortliche Person. Die Randomisierungsliste ist in Appendix 16.1.7 verfügbar und wird als geeignet eingeschätzt. Keine Details zur Methodik angegeben. Die Patienten wurden anhand eines interaktiven Web - Antwort Systems einem Behandlungsarm zugeteilt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung (Blockgröße 6)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Informationen zur Randomisierung wurden in einem gesicherten Bereich gespeichert, zu dem nur autorisiertes Personal Zugang hatte. Die Patienten wurden anhand eines interaktiven Web - Antwort Systems im Verhältnis 1:1:1 randomisiert einem Behandlungsarm zugeteilt. Geheimhaltung bis zur Zuteilung war dadurch gewährleistet
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste durch eine durch Takeda designierte verantwortliche Person Aufnahme in die Studie: nicht angegeben; Zuteilung zur Gruppe: nicht angegeben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten. Die Verblindung sollte durch den Untersuchenden nicht gebrochen werden, sofern nicht für die medizinische Behandlung des Patienten notwendig. In diesem Fall der Entblindung konnte der Untersuchende das Verwaltungszentrum für den Notfallschlüssel kontaktieren und Information über die Medikation einholen. Der Patient wurde im Falle der Entblindung aus der Studie ausgeschlossen. Dadurch waren a) die Patienten und b)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikationen hatten ein identisches Aussehen
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer und sekundäre Endpunkte (außer Ansprechen und Remission): ANCOVA (FAS, LOCF; für den primären Endpunkt zusätzlich PP) mit Veränderung des Wertes als abhängige Variable, Behandlung als fester Effekt und Basiswerte als Kovariable (primäre Analyse); Adjustierung an Multiplizität nach Fisher's LSD Verfahren; diese Analysen wurden durchgeführt, sofern ein vorheriger F-Test statistisch signifikant war.</p> <p>Ergänzend wurde für den primären Endpunkt eine MMRM Analyse mit Behandlung, Woche, Interaktion Behandlung pro Woche, und Basiswert pro Woche als feste Effekte durchgeführt.</p> <p>Ansprechrate und Remissionsrate (LOCF) wurden mittels logistischer Regression mit Basiswert MADRS und Behandlungsarm im Modell analysiert.</p> <p>Alle statistischen Tests wurden 2-seitig mit 5 % Signifikanzniveau durchgeführt. 95 % Konfidenzintervalle und p-Wert Schätzungen wurden angegeben</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline in Woche 8 wurden Subgruppenanalysen bezüglich Alter (≤ 50 , ≥ 51 Jahre), Geschlecht und MADRS Gesamtwert bei Baseline (≤ 30 , ≥ 31) durchgeführt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Vortioxetin 5 mg n = 119, Vortioxetin 10 mg n = 123, Placebo n = 124, gesamt n = 366</p> <p>b) Vortioxetin 5 mg n = 119, Vortioxetin 10 mg n = 123, Placebo n = 124, gesamt n = 366</p> <p>c) Vortioxetin 5 mg n = 119 (FAS) / 117 (PP), Vortioxetin 10 mg n = 122 (FAS) / 120 (PP), Placebo n = 123 (FAS) / 118 (PP), gesamt n = 364 (FAS) / 355 (PP)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung	<i>Vortioxetin 5 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 7)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	mit Angabe von Gründen	<p>(n = 3 Ereignis vor Behandlung oder unerwünschtes Ereignis, n = 0 Leberfunktionsstörungen, n = 0 schwere Protokollverletzung, n = 0 für Folgeuntersuchung verloren, n = 2 Einwilligung zurückgenommen, n = 0 Studie beendet, n = 0 Schwangerschaft, n = 2 Mangel an Wirksamkeit, n = 0 nicht compliant bzgl. Studienmedikation, n = 0 anderer Grund).</p> <p><i>Vortioxetin 10 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 10) (n = 4 Ereignis vor Behandlung oder unerwünschtes Ereignis, n = 0 Leberfunktionsstörungen, n = 1 schwere Protokollverletzung, n = 0 für Folgeuntersuchung verloren, n = 3 Einwilligung zurückgenommen, n = 0 Studie beendet, n = 0 Schwangerschaft, n = 1 Mangel an Wirksamkeit, n = 1 nicht compliant bzgl. Studienmedikation, n = 0 anderer Grund).</p> <p><i>Placebo:</i> Behandlung abgebrochen (n = 11) (n = 6 Ereignis vor Behandlung oder unerwünschtes Ereignis, n = 0 Leberfunktionsstörungen, n = 0 schwere Protokollverletzung, n = 1 für Folgeuntersuchung verloren, n = 3 Einwilligung zurückgenommen, n = 0 Studie beendet, n = 0 Schwangerschaft, n = 1 Mangel an Wirksamkeit, n = 0 nicht compliant bzgl. Studienmedikation, n = 0 anderer Grund)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Zeitraum der Studienaufnahme: 1 Woche vor Randomisierung.</p> <p>Sicherheits-Nachbeobachtung 4 Wochen nach 8-wöchiger Behandlungsphase bzw. Studienabbruch</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nein
a: nach CONSORT 2010.		

Patientenfluss im Flow-Chart gemäß CONSORT (Studie CCT-003)

Safety Population: alle Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

FAS Population: laut Sektion 9.7.1.1, Seite 55 Studienbericht enthält die FAS Population alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben bzw. 1 Patient der Placebo-Gruppe wurde aus allen Analysen ausgeschlossen, da angenommen wurde, dass er an einer anderen Studie teilgenommen hat (Gesamt n = 365, n = 124 Placebo, n = 119 Vortioxetin 5 mg/Tag, n = 122 Vortioxetin 10 mg/Tag, Tabelle 11.a S. 62 Studienbericht und Sektion 10.2 S. 60 Studienbericht) und enthält somit gleich viele Patienten wie die Safety Population. Dies entspricht nicht der FAS Population, die in den Ergebnistabellen der Studie angegeben ist (Gesamt n = 364, n = 123 Placebo, n = 119 Vortioxetin 5 mg, n = 122 Vortioxetin 10 mg (primärer Endpunkt); Gesamt n = 362, n = 122 Placebo, n = 119 Vortioxetin 5 mg, n = 121 Vortioxetin 10 mg (z.B. Veränderung des HAMD₁₇ Gesamtwertes von Baseline nach 8-wöchiger Behandlung)). Es wird angenommen, dass die Diskrepanz durch inkongruente Definition der FAS Population in Sektion 9.7.1.1 bzw. den Ergebnistabellen erklärbar ist.

Die FAS Population enthält in klinischen Studien im Allgemeinen alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Messwert ergaben.

PP Population: im Bericht nicht definiert (die PP Population enthält in klinischen Studien im Allgemeinen alle Patienten der FAS Population ohne schwerwiegende Protokollverletzung, die den mindest-Protokollanforderungen genügen, und für die Analyse des Endpunkts in Frage kamen)

Tabelle 4-404 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **Fraguas 2009**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit antidepressiver Behandlung der MDD bei älteren Patienten mit Herzversagen
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Durchführung einer Interim-Analyse und Studienabbruch, siehe 7b
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: MDD ohne psychotische Beteiligung gemäß Interview für DSM-IV Achse I Erkrankungen und Auftreten der Depression nach Auftreten der kardiologischen Symptomatologie. HAMD₃₁ ≥ 18 (Screening und Baseline). Diagnose Herzversagen mit < 50 % linksventrikulärer Auswurfraction und stabilem Herz-Kreislauf-Zustand.</p> <p>Ausschlusskriterien: Hämodynamisch auffällige Herzklappenerkrankung, Herzinfarkt oder Bypass-Operation der Koronararterien innerhalb der letzten 3 Monate, Hypothyroidismus, Rauchen, Infektionen, Erkrankungen des Immunsystems, des Bindegewebes und der Gelenke (z.B. systemischer Lupus Erythematodes, Rheumatoide Arthritis, Sjögren's Syndrom, Gefäßentzündung), Krebserkrankung, chronische Erkrankung, organische zerebrale Erkrankung, andere psychiatrische Achse 1 Erkrankungen (außer Angsterkrankungen). Kein Missbrauch oder Abhängigkeit von Substanzen, keine akute Begleiterkrankung, keine akute Suizidgefahr</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Geriatric Cardiology Outpatient Clinic of the Heart Institute of the Clinics Hospital of the School of Medicine of the University of Sao Paulo, Brasilien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><i>Run-in Periode:</i> Placebo während 2 Wochen, einfachblind. Alle psychotropen Substanzen wurden während dieser Zeit abgestellt. Zolpidem 5 mg/Tag war bei Bedarf erlaubt.</p> <p><i>Doppelblinde Studie:</i> Alle Patienten, die in der Run-in Periode nicht auf Placebo ansprachen (Ansprechen = Reduktion</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>HAMD₃₁ \geq 20) wurden randomisiert einer 8-wöchigen, doppelblinden Behandlung mit Citalopram oder Placebo zugeordnet. Citalopram: 20 mg/Tag (1 Kapsel); nach 3 Wochen Erhöhung der Dosis auf 40 mg/Tag (2 Kapseln) sofern verträglich und HAMD₃₁ \geq 8. Placebo: 1 Kapsel/Tag; nach 3 Wochen Erhöhung der Dosis auf 2 Kapseln/Tag sofern verträglich und HAMD₃₁ \geq 8. Alle Patienten erhielten Ihre gewohnte Herz-Kreislaufmedikation (Captopril/Enalapril, Digoxin, Furosemid/Thiazid)</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium: Ansprechrate, gemessen mittels HAMD₁₇ von Baseline bis zum Ende der Behandlung (= nach 8 Wochen Behandlung) (\geq 50 % Reduktion des Depressionswertes). Sekundäre Zielkriterien: Ansprechrate gemäß MADRS und HAMD₃₁ (\geq 50 % Reduktion des Depressionswertes), Änderung HAMD₃₁ von Baseline bis zum Ende der Behandlung und, Veränderung des MADRS Score von Baseline bis zum Ende der Behandlung (= Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik), Remissionsrate gemäß HAMD₃₁ ($<$ 8), HAMD₁₇ ($<$ 8) und MADRS ($<$ 9) am Ende der Behandlung; ergänzend wurden Ansprechrate gemäß HAMD₁₇ (\geq 50 % Reduktion des Depressionswertes), Veränderung des HAMD₁₇ von Baseline nach 8 Wochen Behandlung (= Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik), Gesamtrate Studienabbrüche und Studienabbruchrate aufgrund UEs erfasst. Unerwünschte Ereignisse (UEs) wurden anhand SAFTEE Skala erfasst. (HAMD = Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS = Montgomery-Asperg Rating Scale)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nein
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht angegeben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase abgebrochen. Aufgrund der hohen Responderrate auf Placebo gingen die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Autoren davon aus, dass auch das komplette Einschließen aller geplanten Patienten (geplant: 60 Patienten) keinen signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Citalopram zeigen würde
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht angegeben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht angegeben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht angegeben
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht angegeben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelblind durchgeführte Studie, keine weiteren Details angegeben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht angegeben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Statistische Analysen der Studie: Intention-to-treat Analyse (LOCF, last observation carried forward). Student's t-Test (kontinuierliche Variablen) und chi-square Test (kategorische Variablen). Ergebnisse wurden auch bzgl. Basismesswerte und Ehestand adjustiert. Varianzanalyse für wiederholte Messungen, um den Effekt der Zeit und der Behandlung auf MADRS zu erfassen (Signifikanzlevel $p < 0,05$)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nein
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	a) n = 19 Citalopram, n = 18 Placebo, gesamt n = 37

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) n = 19 Citalopram, n = 18 Placebo, gesamt n = 37 c) n = 19 Citalopram, n = 18 Placebo, gesamt n = 37 (ITT-Population)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<i>Citalopram:</i> Behandlung abgebrochen (n = 3) (n = 1 klinische Verschlechterung, n = 2 akuter Befund (Schlaganfall, Pleuraerguss)). <i>Placebo:</i> Behandlung abgebrochen (n = 7) (n = 2 akuter Befund/unerwünschtes Ereignis (n = 1: Dyspnoe, n = 1 Erkrankung oberer Atemwege und unerwünschte Ereignisse), n = 2 Teilnahme an Studie verworfen (wollten nicht mehr an der Studie teilnehmen), n = 3 Patienten gaben Grund für Drop-out nicht an)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht angegeben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studienabbruch nach Interim-Analyse von 37 Patienten (hohe Responderrate auf Placebo (56,3 %)), siehe auch 7b
a: nach CONSORT 2010.		

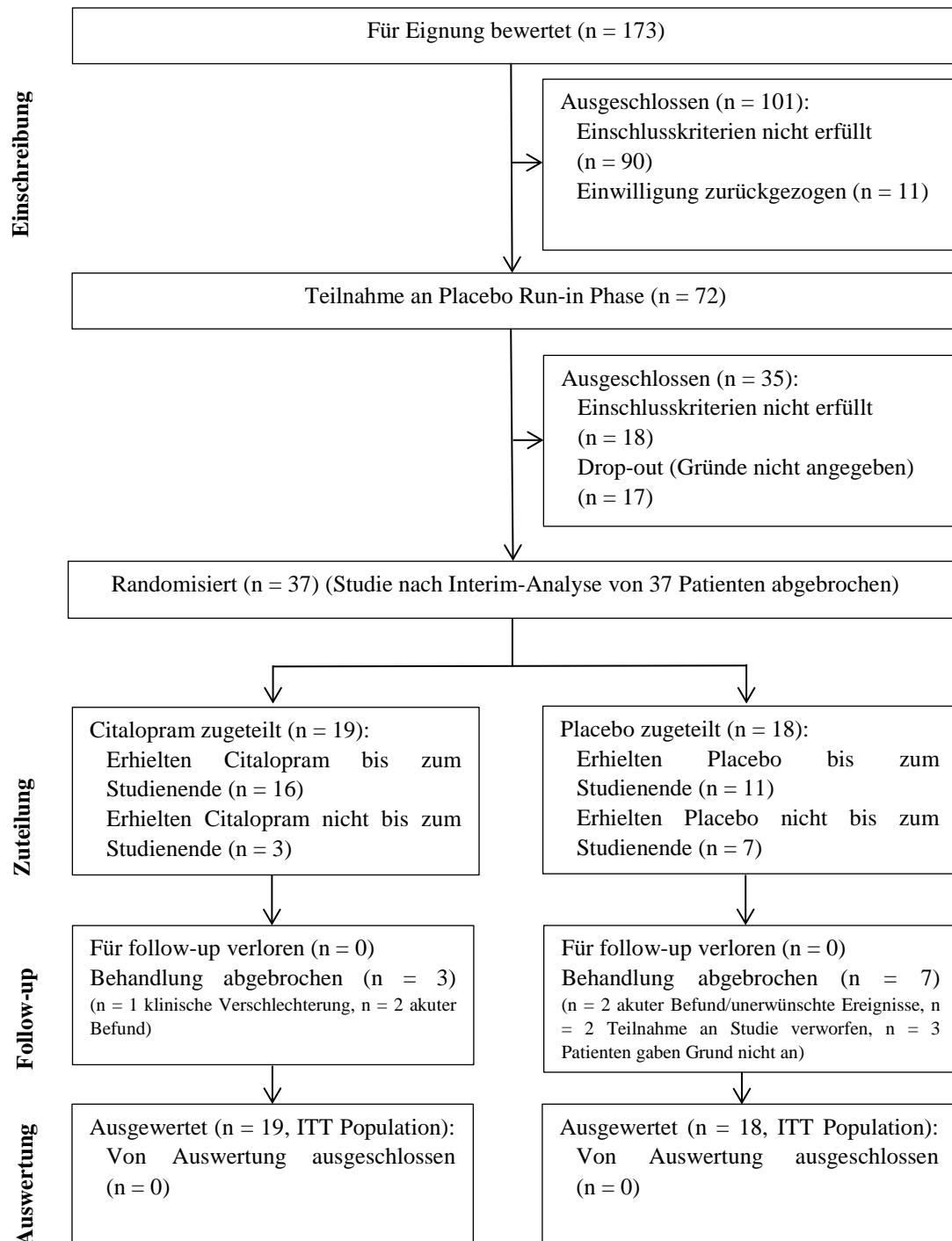
Patientenfluss im Flow-Chart gemäß CONSORT (Fraguas 2009):

Tabelle 4-405 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **Gastpar 2006**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Darstellung der Nicht-Unterlegenheit und der Sicherheit von Johanniskrautextrakt STW3-VI im Vergleich zu Citalopram, sowie der Überlegenheit und der Sicherheit im Vergleich zu Placebo bei 1x täglicher Dosierung während 6 Wochen in der Behandlung von Patienten mit moderater Depression
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nein
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: schriftliche Einwilligung, Alter 18 - 70 Jahre, Frauen mit adäquater kontrazeptiver Methode oder ohne Gebärfähigkeit, Patienten mit Depression Score 20 - 24 in HAMD Punkten 1 - 17, Diagnose moderate MDE definiert durch ICD-10 F32.1 oder F33.1 gemäß DSM-IV/MDE (296.2x) und rezidivierende MDD (296.3x).</p> <p>Ausschlusskriterien (zusätzlich zu allgemeinen Ausschlusskriterien): Resistenz gegen antidepressive Behandlung, bekannte Schizophrenie, Psychose oder Demenz, depressive Verstimmung durch schwere Grunderkrankung, bekannte Überempfindlichkeit gegen die Studienmedikation, bekannte Photosensitivität, spezifische antidepressive Psychotherapie während der letzten 2 Monate oder Behandlung mit psychoaktiven Substanzen (Antidepressiva, Neuroleptika, Antidemenz-Substanzen, Anxiolytika usw.) während der letzten 3 Wochen (6 Wochen im Falle von Fluoxetin) vor Einschreibung in die Studie; suizidale Tendenz, bestimmt durch Scores > 2 in Punkt 3 des HAMD oder bekannter versuchter Suizid</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Niedergelassene Allgemeinärzte und Internisten, Land/Ort nicht angegeben (wahrscheinlich Deutschland)
5	Interventionen	Citalopram: 20 mg/Tag für 6 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Johanniskrautextrakt STW3-VI: 900 mg Extrakt/Tag (1 Tablette) für 6 Wochen Placebo für 6 Wochen (keine Details angegeben)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Es ist nicht angegeben, welche HAMD Skala ausgewertet wurde. Aufgrund des Einschlusskriteriums bezüglich HAMD₁₇ wird jedoch angenommen, dass HAMD₁₇ ausgewertet wurde.</p> <p>Primäres Zielkriterium: Veränderung des HAMD Wertes (von Baseline nach 8 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik).</p> <p>Sekundäre Zielkriterien: BFS, Behandlungserfolg mittels Ansprechen (HAMD < 10 nach Behandlung oder Verbesserung des initialen HAMD um mindestens 50 %) (in Woche 8 = Endpunkt Ansprechrage), CGI (im Ergebnisteil dargestellt: CGI-Severity, CGI-Improvement (Prozent Patienten mit starker und sehr starker Verbesserung gepoolt) und therapeutic effect), Sicherheit und Verträglichkeit (Gesamtrate UEs, Gesamtrate schwerwiegender UEs, Gesamtrate Studienabbrüche und Studienabbruchrate aufgrund UEs, Laborparameter, vitale Körperfunktionen (Blutdruck, Herzfrequenz)).</p> <p>(HAMD = Hamilton Rating Scale for Depression; BFS: Zerssen's Adjective Mood Scale, CGI: Clinical Global Impression).</p> <p>Die Untersuchungen wurden an Tag 0 (Einschreibung), 7, 21 und 42 durchgeführt.</p> <p>Die untersuchenden Personen waren in der Anwendung der diagnostischen Kriterien und Bewertungs-Scores erfahren. Einheitliche Standards in der Bewertung wurden durch ein spezifisches Bewerter-Training gesichert</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nein
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde mit einer zusätzlichen Drop-out Rate und Rate nicht-auswertbarer Patienten von 20 % gerechnet, da eine der beiden Hauptanalysen auf der Per-Protocol Population basiert. Auf dieser Grundlage musste eine Gesamtanzahl von 390 Patienten randomisiert werden, bei einer angenommenen Effektgröße von 0,5 zwischen aktiven Substanzen und Placebo. Die

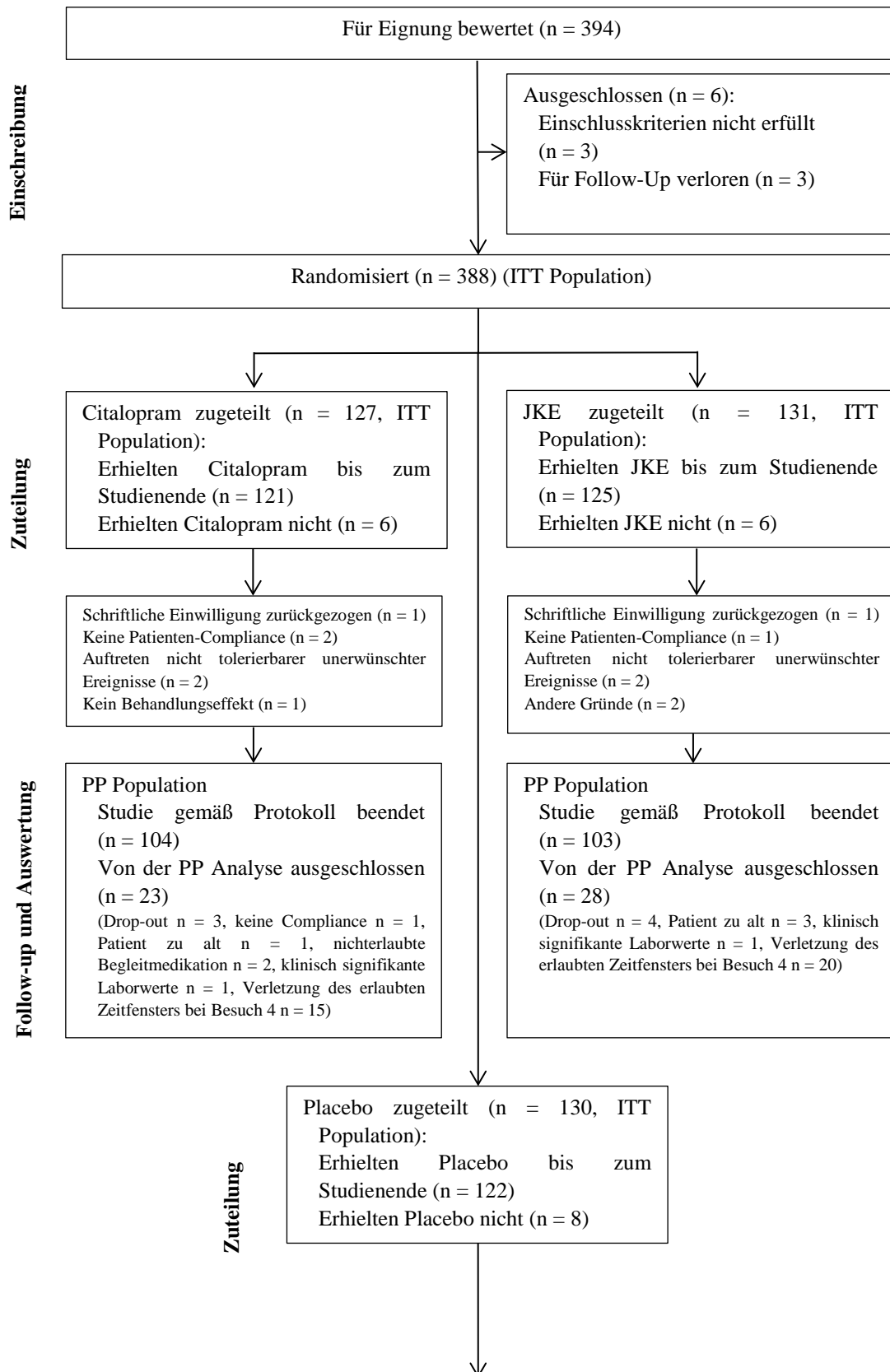
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Blockgröße war 6
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalysen oder vorzeitigen Studienabbruch berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierungsprogramm IDV-Rancode 3.6
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung (Blockgröße 6)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten wurden chronologisch in die Behandlungsgruppen randomisiert, indem Sie der kleinsten bislang noch nicht zugeordneten Behandlungsnummer im jeweiligen Studienzentrum zugeteilt wurden. Da die Medikationen Johanniskrautextrakt und Citalopram unterschiedlich aussahen, wurde die Double-Dummy Technik eingesetzt, um zu gewährleisten, dass untersuchende Personen und Patient durchgehend verblindet blieben
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste: nicht angegeben Aufnahme der Patienten in die Studie: niedergelassene Ärzte (Anmerkung: = untersuchende Personen) Zuteilung der Patienten zu den Gruppen: untersuchende Personen (Anmerkung: = niedergelassene Ärzte)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelblind durchgeführte Studie, Patienten und untersuchende Personen waren verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Medikationen Johanniskrautextrakt und Citalopram sahen unterschiedlich aus (siehe Punkt 9, Double-Dummy Technik)
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Statistische Analysen der Studie: Deskriptive eindimensionale Statistik wurde für alle beobachteten Variablen kalkuliert. Kovarianzanalyse-Modelle wurden für kontinuierliche Daten mit den Faktoren Behandlung und Studienzentrum, und der Kovariablen Basiswert durchgeführt. Modelle für logistische Regression wurden für kategorische Daten mit den Faktoren Behandlung und Studienzentrum durchgeführt. Aufgrund der Multiplizität

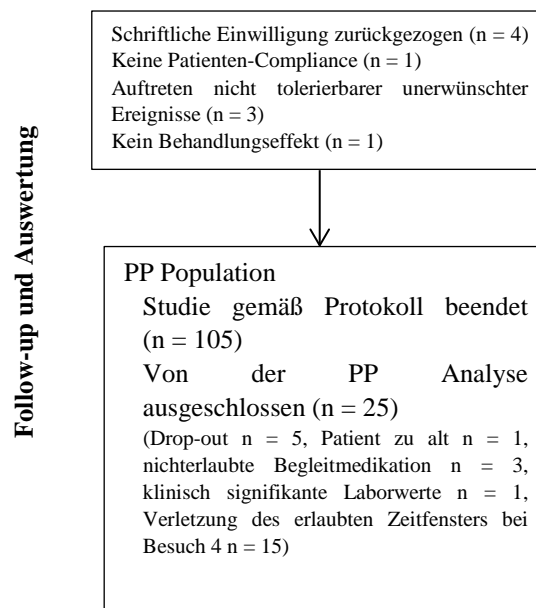
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(2 primäre Studienziele) wurde der α-Level auf $\alpha/2$ angepasst (Bonferroni-Korrektur). Untersuchungen zur Überlegenheit wurden anhand der ITT-Population, Tests zur Nicht-Unterlegenheit anhand der PP Population durchgeführt (ITT: Intent-to-treat, PP: Per Protocol).</p> <p>Die Hypothese der Überlegenheit von Citalopram über Placebo wurde anhand Null-Hypothese der Äquivalenz überprüft, um die Studienergebnisse betreffend Nicht-Unterlegenheit zu validieren. Dieser Test wurde als 2-seitiger Test mit $\alpha/2$ Level 0,025 (Bonferroni Korrektur aufgrund zweier Haupt-Zielsetzungen) durchgeführt.</p> <p>Die Hypothese der Nicht-Unterlegenheit von Johanniskrautextrakt gegen Citalopram wurde als 1-seitiger Test mit der Null-Hypothese der Überlegenheit von Citalopram über Johanniskrautextrakt durchgeführt. Das Testproblem wurde mit $\alpha/2$ Level (Typ 1 Fehler) 0,0125 durchgeführt und das Konfidenzintervall wurde abgeschätzt. Im Falle fehlender Daten wurde die LOCF (last observation carried forward) Näherung genutzt.</p> <p>Die Hypothese der Überlegenheit von Johanniskrautextrakt über Placebo wurde anhand Null Hypothese der Äquivalenz mit einem 2-seitigen α von 0,025 geprüft. Die Ergebnisse wurde mit den Punktabwägungen für Behandlungsunterschiede (LS means) und die entsprechenden 1-seitigen 98,75 % oder 2-seitigen 97,5 % Konfidenzintervalle ergänzt. Um die Robustheit der Testergebnisse zu bestimmen, wurden die beschriebenen Analysen auch mit den ITT und PP Populationen durchgeführt.</p> <p>Die Analysen der sekundären Endpunkte wurden anhand ITT Population und 2-seitigem α Level 5 % durchgeführt</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nein
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums	<p>a) n = 127 Citalopram, n = 131 Johanniskrautextrakt, n = 130 Placebo, gesamt n = 388 (ITT Population)</p> <p>b) n = 104 Citalopram, n = 103 Johanniskrautextrakt, n = 105 Placebo (PP Population)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	berücksichtigt wurden	c) n = 127 Citalopram, n = 131 Johanniskrautextrakt, n = 130 Placebo, gesamt n = 388 (ITT Population); n = 104 Citalopram, n = 103 Johanniskrautextrakt, n = 105 Placebo (PP Population)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><i>Citalopram:</i> ITT Population: schriftliche Einwilligung zurückgezogen n = 1, keine Patienten-Compliance n = 2, Auftreten nicht tolerierbarer unerwünschter Ereignisse n = 2, kein Behandlungseffekt n = 1; PP Population: Drop-out n = 3, keine Compliance n = 1, Patient zu alt n = 1, nichterlaubte Begleitmedikation n = 2, klinisch signifikante Laborwerte n = 1, Verletzung des erlaubten Zeitfensters bei Besuch 4 n = 15.</p> <p><i>Johanniskrautextrakt:</i> ITT Population: schriftliche Einwilligung zurückgezogen n = 1, keine Patienten-Compliance n = 1, Auftreten nicht tolerierbarer unerwünschter Ereignisse n = 2, andere Gründe n = 2, PP Population: Drop-out n = 4, Patient zu alt n = 3, klinisch signifikante Laborwerte n = 1, Verletzung des erlaubten Zeitfensters bei Besuch 4 n = 20.</p> <p><i>Placebo:</i> ITT Population: schriftliche Einwilligung zurückgezogen n = 4, keine Patienten-Compliance n = 1, Auftreten nicht tolerierbarer unerwünschter Ereignisse n = 3, kein Behandlungseffekt n = 1; PP Population: Drop-out n = 5, Patient zu alt n = 1, nichterlaubte Begleitmedikation n = 3, klinisch signifikante Laborwerte n = 1, Verletzung des erlaubten Zeitfensters bei Besuch 4 n = 15</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: Oktober 2002 - Mai 2003 Untersuchungen: Tag 0 (Einschreibung), 7, 21 und 42
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nein
a: nach CONSORT 2010.		

Patientenfluss im Flow-Chart gemäß CONSORT (Gastpar 2006)

JKE = Johanniskrautextrakt





Untersuchungen zur Überlegenheit wurden mit der ITT-Population, Untersuchungen zur Nicht-Unterlegenheit mit der PP-Population durchgeführt.

Tabelle 4-406 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **99008**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von Escitalopram und Placebo bei Behandlung der MDD (primäres Ziel). Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von Citalopram und Placebo bei Behandlung der MDD (sekundäres Ziel)
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nein
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: MDD gemäß DSM-IV Kriterien, MDE bei Baseline ≥ 4 Wochen, MADRS ≥ 22 und HAMD-Wert für Einzelsymptom $1 \geq 2$ bei Baseline und Screening, männliche oder weibliche ambulante Patienten im Alter von 18 - 80 Jahren bei Baseline, weitere übliche Einschlusskriterien siehe Studienbericht. Ausschlusskriterien: Patienten mit DSM-IV Kriterien für bipolare Erkrankung, Schizophrenie oder jegliche psychotische Erkrankung, Zwangserkrankung, geistige Unterentwicklung oder jegliche tiefgreifende Entwicklungsstörung oder kognitive Erkrankung; Hauptdiagnose gemäß DSM-IV Kriterien für jegliche Persönlichkeitsstörung oder jegliche Achse I Erkrankung außer MDD; Anamnese jeglicher psychotischen Erkrankung gemäß DSM-IV; jegliche psychotische Merkmale; Selbstmordrisiko oder Wert ≥ 5 für MADRS Einzelsymptom 10; DSM-IV Kriterien für Substanzmissbrauch oder -Abhängigkeit (außer Nikotin) innerhalb von 6 Monaten vor Studienstart; Behandlung mit einem Depot-Neuroleptikum innerhalb von 6 Monaten vor Einschluss in die Studie; Behandlung mit jeglichem Neuroleptikum, Antidepressivum oder Anxiolytikum innerhalb von 2 Wochen (5 Wochen bei Fluoxetin) vor der ersten Gabe der Studienmedikation; Bedarf an gleichzeitiger Behandlung mit jeglicher psychotropen Substanz (außer Zolpidem bei Schlafstörungen) oder jeglicher Medikation

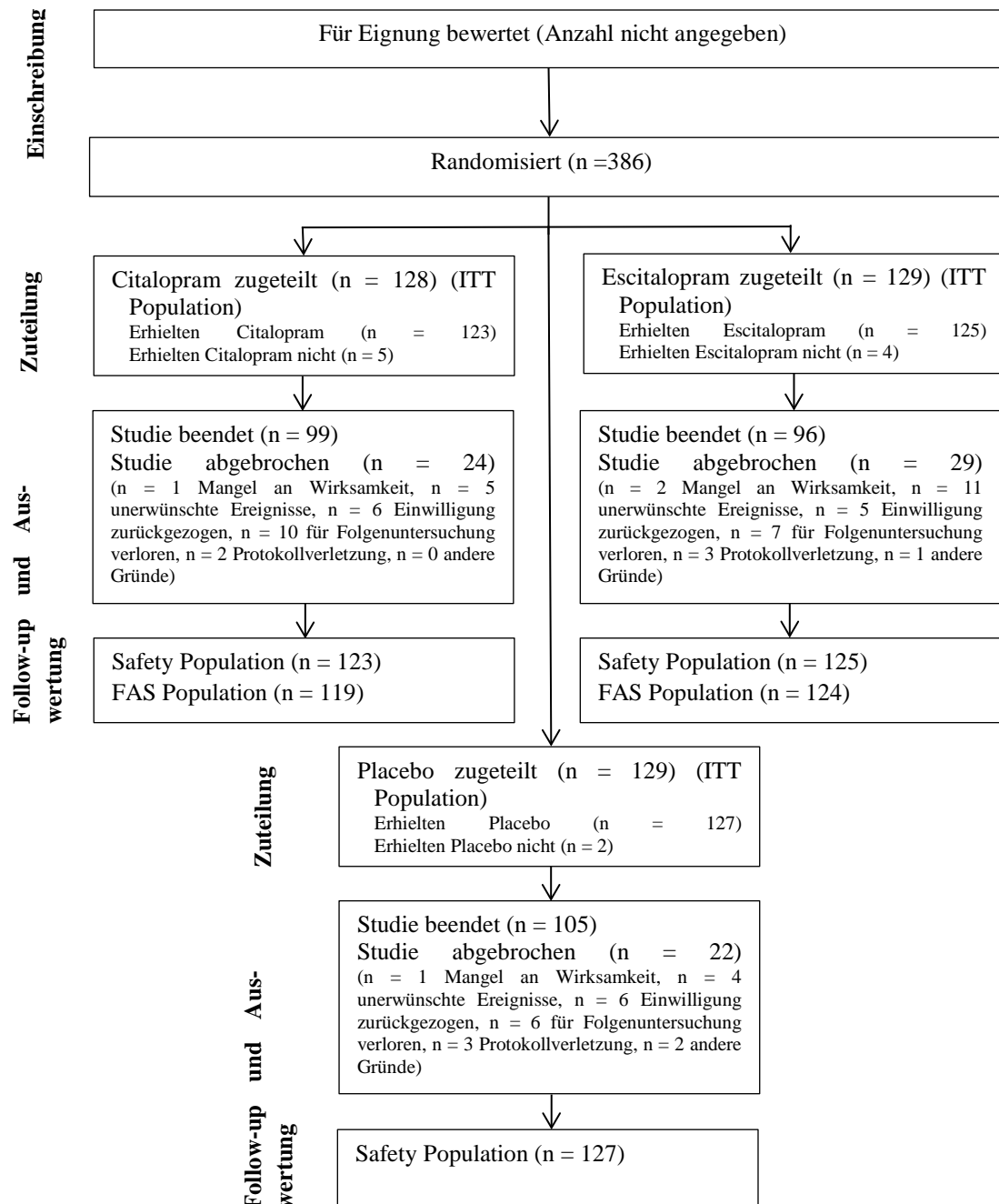
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		mit psychotropem Bestandteil; Bedarf an gleichzeitiger Behandlung mit jeglicher verbotenen verschreibungspflichtigen oder freiverkäuflichen Medikation; Teilnahme an einer Studie mit Testsubstanz innerhalb von 3 Monaten vor Eintritt in die Studie oder Behandlung mit einer Testsubstanz innerhalb von 3 Monaten oder 5 Halbwertszeiten (was länger ist); Teilnahme an einer früheren Studie mit Escitalopram; kein Ansprechen auf eine frühere adäquate Therapie mit einem Serotonin-Wiederaufnahme Hemmstoff oder 2 oder mehr anderen Antidepressiva; Bedarf an oder erfolgte Elektrokrampftherapie innerhalb von 6 Monaten vor Eintritt in die Studie; Plan jegliche Psychotherapie oder Verhaltenstherapie zu starten oder Start innerhalb von 3 Monaten vor Eintritt in die Studie, bzw. Plan eine Solche zu beenden oder erfolgtes Beenden innerhalb von 3 Monaten vor Eintritt in die Studie; weitere übliche Ausschlusskriterien siehe Studienbericht
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	22 Studienzentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Beginn mit 1 Kapsel/Tag (= 20 mg Citalopram, 10 mg Escitalopram oder Placebo); Erhöhung der Dosis auf 2 Kapseln/Tag (= 40 mg Citalopram, 20 mg Escitalopram oder Placebo) ab Ende Woche 3 möglich, falls kein ausreichender therapeutischer Effekt und keine limitierenden, unerwünschten Ereignisse; bei Auftreten unerwünschter Ereignisse Reduktion auf eine 1 Kapsel/Tag (= 20 mg Citalopram, 10 mg Escitalopram oder Placebo) möglich
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: MADRS (Veränderung des Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik). sekundäre Zielkriterien: HAMD (Veränderung des HAMD ₂₄ bzw. des HAMD ₁₇ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik), HAMD Einzelsymptom depressive Stimmung, CGI-S Wert, CGI-I Wert (nach 8 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes); ergänzend wurden MADRS Ansprechraten in Woche 8 (mindestens 50 % Reduktion des MADRS Gesamtwertes im Vergleich zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Baseline), unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate UEs, einzelne UEs), Gesamtrate schwerwiegender UEs, Gesamtrate Studienabbrüche und Studienabbruchrate aufgrund UEs erfasst.</p> <p>(HAMD = Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS = Montgomery-Asperg Rating Scale; CGI-I = Clinical Global Impression - Improvement; CGI-S = Clinical Global Impression - Severity).</p> <p>Die Untersuchungen wurden bei Baseline (außer CGI-I) und in Wochen 1, 2, 3, 4, 6 und 8 durchgeführt.</p> <p>Training und Qualifizierung der bewertenden Personen erfolgte während des Prüfertreffens vor Initiierung des Studienzentrums; um weitere bewertende Personen nach diesem Prüfertreffen qualifizieren zu können wurde das Training aufgezeichnet und den Studienzentren zugestellt</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn berichtet
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der primäre Wirksamkeitsparameter war die Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline in Woche 8. Bei angenommener gepoolter Standardabweichung von 10,0 und einem Behandlungseffekt von mindestens 4 Punkten wurden 120 Patienten je Behandlungsgruppe eingesetzt, um eine 85 % Power auf Basis eines 2-seitigen T-Test mit 2 Stichproben und alpha 0,05 zu erzielen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalysen oder vorzeitigen Studienabbruch berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Erstellung der Randomisierungsliste durch Forest Laboratories, Abteilung Biostatistik; Erzeugung der Zuteilungssequenz mittels computergenerierter Liste
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung (Blockgröße 3)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierungsliste und die zugehörige Behandlung wurden von Forest Laboratories, Abteilung Biostatistik erstellt. In den Studienzentren wurden die Patienten in der Reihenfolge des Eintritts in die Studie den Patientennummern zugeordnet. Identisch aussehende Behältnisse wurden mit einem zweiteiligen, aus 3 Feldern bestehenden Label versehen. Bei Ausgabe der Medikation bleibt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		das erste Feld auf dem Behältnis, das zweite und dritte Feld wird auf den Patientenbogen aufgebracht. Ein Öffnen des dritten Feldes würde die Behandlung des Patienten gemäß Randomisierungsliste offenlegen. Vor Schließen der Datenbank wurde keine doppelblinde Behandlung entblindet
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste: Forest Laboratories, Abteilung Biostatistik Aufnahme der Patienten in die Studie: nicht angegeben Zuteilung der Patienten zu den Gruppen: nicht angegeben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelblind durchgeführte Studie. Identisch aussehende Behältnisse wurden mit einem zweiteiligen, aus 3 Feldern bestehenden Label versehen. Bei Ausgabe der Medikation bleibt das erste Feld auf dem Behältnis, das zweite und dritte Feld wird auf den Patientenbogen aufgebracht. Durch diese Maßnahmen waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation wurde in identisch aussehenden Kapseln verabreicht
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Veränderung des MADRS Gesamtwertes und der sekundären Endpunkte von Baseline bis Woche 8 wurde mittels Last Observation Carried Forward (LOCF) Näherung bestimmt (außer CGI-I: ANOVA in Woche 8). Ein 2-seitiges Kovarianzmodell (ANCOVA) mit Behandlungsgruppe, Studienzentren und Interaktion Behandlung pro Studienzentrum als Faktoren, und Basiswert als Kovariable wurde für den Vergleich der Behandlungen verwendet. Der Interaktionsterm wurde aus dem Modell ausgeschlossen, sofern er nicht auf 10 % Niveau signifikant war. Für die MADRS-Ansprechrage wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test angewandt. Zusätzliche Analysen pro Erhebungszeitpunkt wurden für alle Wirksamkeitsparameter anhand ANCOVA (LOCF und OC) durchgeführt. Für den primären Endpunkt wurden Zentren nicht gepoolt. Um den Einfluss von kleinen Studienzentren mit hoher Variabilität zu minimieren wurde eine post-hoc Analyse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		durchgeführt, indem Zentren mit ≤ 3 Patienten in der ITT Population pro Behandlungsgruppe zu einem Studienzentrum zusammengefasst wurden
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den Endpunkt Gesamtrate UEs wurde eine Subgruppenanalyse bezüglich Geschlecht durchgeführt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n = 128 Citalopram, n = 129 Escitalopram, n = 129 Placebo, gesamt n = 386 (ITT Population) b) n = 123 Citalopram, n = 125 Escitalopram, n = 127 Placebo, gesamt n = 375 c) n = 119 Citalopram, n = 124 Escitalopram, n = 125 Placebo, gesamt n = 368 (FAS Population)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<i>Citalopram:</i> Studie abgebrochen (n = 24) (n = 1 Mangel an Wirksamkeit, n = 5 unerwünschte Ereignisse, n = 6 Einwilligung zurückgezogen, n = 10 für Folgenuntersuchung verloren, n = 2 Protokollverletzung, n = 0 andere Gründe). <i>Escitalopram:</i> Studie abgebrochen (n = 29) (n = 2 Mangel an Wirksamkeit, n = 11 unerwünschte Ereignisse, n = 5 Einwilligung zurückgezogen, n = 7 für Folgenuntersuchung verloren, n = 3 Protokollverletzung, n = 1 andere Gründe). <i>Placebo:</i> Studie abgebrochen (n = 22) (n = 1 Mangel an Wirksamkeit, n = 4 unerwünschte Ereignisse, n = 6 Einwilligung zurückgezogen, n = 6 für Folgenuntersuchung verloren, n = 3 Protokollverletzung, n = 2 andere Gründe)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 30. August 1999 (Aufnahme 1. Patient). Nachbeobachtung: 23. Mai 2000 (letzte Vervollständigung)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nein
a: nach CONSORT 2010.		

Patientenfluss im Flow-Chart gemäß CONSORT (Studie 99008)



Safety Population: alle randomisierten Patienten die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben.

FAS Population: alle randomisierten Patienten die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation und zusätzlich mindestens 1 Bestimmung des MADRS Gesamtwertes nach Baseline vorweisen

Tabelle 4-407 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **97205**

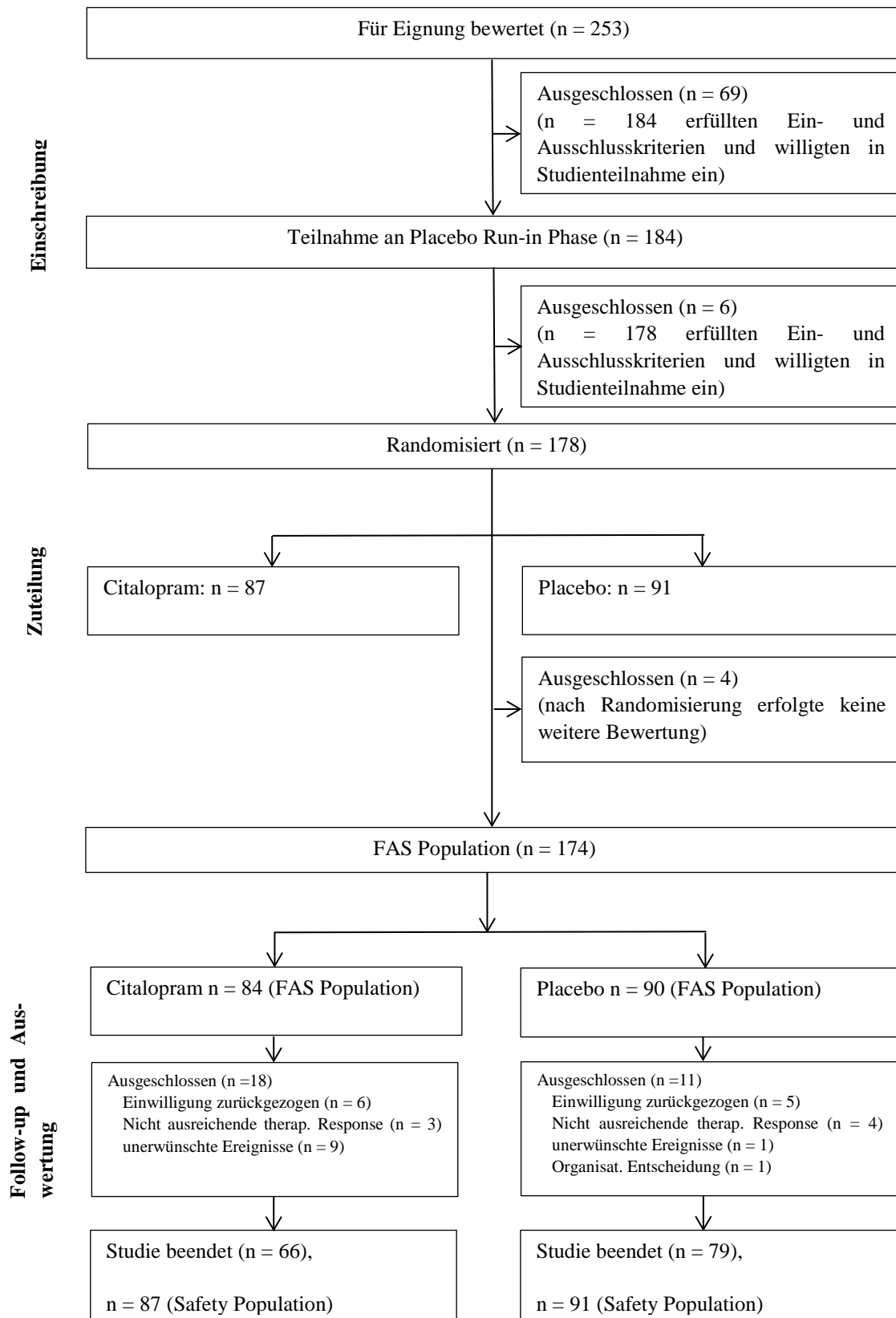
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Citalopram bei älteren Patienten mit MDD. Vergleich von Citalopram 10 - 40 mg/Tag und Placebo bei 8-wöchiger Behandlung bei Patienten ≥ 75 Jahre mit unipolarer Depression
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nein
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: ambulante Patienten ≥ 75 Jahre und nicht im Altersheim wohnhaft; unipolare MDD (einmalig oder rezidivierend) gemäß DSM-IV Kriterien mit der Modifikation dass die momentane Episode mindestens 4 Wochen dauern muss; HAMD Scale Wert ≥ 20 auf der 24-Punkte HAMD Skala beim 1. Besuch und am Ende der 1-wöchigen Placebo-Run-In Phase, HAMD Einzelsymptome 1 oder 7 ≥ 2 . Ausschlusskriterien: bipolare Erkrankung, Zwangserkrankung, psychische Erkrankung, aktueller Missbrauch oder Abhängigkeit von Substanzen innerhalb des letzten Jahres (außer Nikotin) gemäß DSM-IV Kriterien; aktuelle Suizid tendenz oder ernsthafter Suizidversuch innerhalb des letzten Jahres; Alzheimererkrankung oder vaskulär bedingte Demenz gemäß diagnostischen Kriterien; MMSE (Mini Mental State Examination) ≤ 18 ; Parkinsonerkrankung; akute, schwere oder instabile Erkrankung; Resistent gegenüber SSRI (serotonin reuptake inhibitor) (Fluoxetin, Paroxetin, oder Citalopram 20 mg/Tag oder Sertralin 50 mg/Tag für mind. 4 Wochen) oder Versuche mit ≥ 2 unterschiedlichen Klassen Antidepressiva außer SSRI während der aktuellen MDE
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	15 Studienzentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen	Citalopram 20 mg/Tag; im Falle unerträglicher unerwünschter Ereignisse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	jeder Gruppe und zur Administration etc.	Reduktion auf 10 mg/Tag (1/2 Tablette) - anschließend erneute Dosiserhöhung möglich; Erhöhung der Dosis auf 40 mg/Tag (2 Tabletten) falls HAMD Ende Woche 4 > 10. Placebo 1 Tablette (Erhöhung der Dosis auf 40 mg/Tag (2 Tabletten) falls HAMD Ende Woche 4 > 10)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium: Serielle Änderung der HAMD₂₄ (Hamilton Rating Scale for Depression) Werte, endgültiger (= nach 8 Wochen Behandlung) HAMD₂₄ Wert angepasst an Basiswert und Kovariablen (Veränderung des Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik), Ansprechrate ($\geq 50\%$ Reduktion HAMD₂₄ bei letzter Bewertung, d.h. in Woche 8 im Vergleich zu Baseline) und Remissionsrate (endgültiger HAMD₂₄ ≤ 10, d.h. in Woche 8 im Vergleich zu Baseline) (24-Punkte HAMD wurde zu allen genannten Untersuchungszeitpunkten untersucht).</p> <p>Sekundäre Zielkriterien: endgültige Werte des Montgomery-Asperg Depression Rating Scale (MADRS) (Veränderung des Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik) und des CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) Scale, beide an Basiswerte und Kovariablen angepasst (MADRS wurde zu allen genannten Untersuchungszeitpunkten untersucht, CES-D wurde in Wochen 0, 2, 4 und 8 untersucht), Ansprechen definiert als endgültige Verbesserung des CGI (Clinical Global Impression) Improvement Wertes um 1 oder 2, CGI-I Wert (nach 8 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes), CGI-S, HAMA, positive Affektskala, SF-36, IADL (instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens), MMSE (Mini-Mental-Status-Test), neuropsychologische Testreihe; ergänzend wurden unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate UEs, einzelne UEs), Gesamtrate schwerwiegender UEs, Gesamtrate Studienabbrüche und Studienabbruchrate aufgrund UEs angegeben.</p> <p>Die Untersuchungen wurden in Wochen 0 (Baseline), 1, 2, 3, 4, 5, 6 und 8 (letzte Woche) durchgeführt. Einheitliche Standards in der Bewertung wurden durch ein spezifisches Bewerter-Training anhand von</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Tonbandinterviews gesichert. Die Korrelation für den 24-Punkte HAMD Wert lag bei 0,92
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nein
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht angegeben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalysen oder vorzeitigen Studienabbruch berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computererzeugtes Randomisierungsschema
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht angegeben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierungsnummern wurden in jedem Untersuchungszentrum in aufsteigender Reihenfolge vergeben; keine weiteren Angaben
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste: nicht angegeben Aufnahme der Patienten in die Studie: nicht angegeben Zuteilung der Patienten zu den Gruppen: nicht angegeben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelblind durchgeführte Studie; alle Datenbewertungen wurden durch 2 der untersuchenden Personen durchgeführt; keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht angegeben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Um die Power zu erhöhen Unterschiede der Studienzentren zu erfassen, wurden Zentren mit ≤ 8 Patienten zu einem virtuellen Studienzentrum zusammengefasst. Demografische und klinische Erhebungen als Funktion von Behandlungsgruppe und Studienzentrum wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) und logistischer Regression für kontinuierliche und dichotome Messungen verglichen. Baseline wurde definiert als Messungen nach der 1-wöchigen Placebo-Run-in Phase vor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Randomisierung (Woche 0). Endgültige Werte wurden definiert als Werte der letzten Patienten-Bewertung (last observation carried forward (LOCF), = Woche 8 bei Studienbeendern).</p> <p>Ein α Wert 0,05 wurde als signifikant angesehen, alle statistischen Tests waren 2-seitig.</p> <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse war die Analyse der Veränderung des HAMD₂₄ Gesamtwertes von Baseline bis Woche 8 mittels LOCF. Um die Behandlungsgruppen zu vergleichen wurde eine 2-Wege Varianzanalyse (ANOVA) mit Behandlung und Studienzentrum als festen Faktoren durchgeführt. Für alle anderen primären und sekundären Bewertungen wurden Kovarianz-Analysen (ANCOVA) und logistische Regressionsanalysen durchgeführt.</p> <p>Art und Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse, die in mindestens 5 % der Patienten auftraten, wurden nach randomisierter Zuteilung zu den Behandlungsgruppen mittels Fisher's exact Test untersucht. Anzahl und Gründe der Drop-outs nach randomisierter Zuteilung zu den Behandlungsgruppen wurden ebenfalls mittels Fisher's exact Test untersucht</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für die Endpunkte HAMD ₂₄ , MADRS, Ansprechrate und Remission bezüglich Schweregrad der Erkrankung hoch bzw. niedrig (Grenzwert: mittlerer Baseline HAMD ₂₄ -Wert) und Alter bei Beginn der Erkrankung (≥ 60 Jahre (spätes Auftreten der Erkrankung), < 60 Jahre (nicht spätes Auftreten der Erkrankung)) durchgeführt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) n = 87 Citalopram, n = 91 Placebo, gesamt n = 178</p> <p>b) n = 87 Citalopram, n = 91 Placebo, gesamt n = 178</p> <p>c) n = 84 Citalopram, n = 90 Placebo, gesamt n = 174 (FAS Population); n = 66 Citalopram, n = 79 Placebo, gesamt n = 145 (PP Population)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><i>Citalopram:</i> FAS Population: Einwilligung zurückgezogen (n = 6), nicht ausreichende therapeutische Response (n = 3), unerwünschte Ereignisse (n</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		= 9). <i>Placebo:</i> FAS Population: Einwilligung zurückgezogen (n = 5), nicht ausreichende therapeutische Response (n = 4), unerwünschte Ereignisse (n = 1), organisatorische Entscheidung (n = 1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: nicht angegeben Nachbeobachtung: Datum des ersten Untersuchungstags 17. November 1998, Datum des letzten Untersuchungstags 24. Mai 2001
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nein
a: nach CONSORT 2010.		

Patientenfluss im Flow-Chart gemäß CONSORT (Studie 97205):

FAS Population: alle randomisierten Patienten die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben und zusätzlich mindestens 1 Bestimmung des HAMD₂₄ Gesamtwertes nach Baseline vorweisen.

Safety Population: alle randomisierten Patienten die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben

Tabelle 4-408 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **99003**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Escitalopram mit Placebo, unter Verwendung von Citalopram als Referenzsubstanz, bei ambulanten Patienten mit MDD
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nein
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: DSM-IV Kriterien für MDD, MADRS Gesamtwert ≥ 22 und ≤ 40 bei Screening und Baseline, Alter 18 - 65 Jahre; ambulante Patienten; Patienten wurden durch die untersuchenden Personen gemäß physikalischer Untersuchung, Anamnese, EKG und Laborwerten (Hämatologie, Blut-Biochemie) bei Screening ansonsten als gesund eingeschätzt. Ausschlusskriterien: DSM-IV Kriterien für Manie oder jegliche bipolare Erkrankung, Schizophrenie oder jegliche psychotische Erkrankung (oder Patienten mit jeglichen psychotischen Merkmalen), Zwangserkrankung, Essstörung (Anorexia Nervosa, Bulimie), Geistesstörung, jegliche tiefgreifende Entwicklungsstörung oder kognitive Störung; Alkohol- oder Drogenabhängigkeit gemäß DSM-IV innerhalb von 12 Monaten vor Screening; signifikantes Selbstmordrisiko gemäß Untersuchendem oder MADRS Wert ≥ 5 bei Punkt 10 (Gedanken an Suizid) des MADRS; Einnahme einer der folgenden unerlaubten Therapien: orale Antipsychotika innerhalb von 2 Wochen oder von Depotpräparaten innerhalb von 6 Monaten vor Screening, Monoaminoxidase-Hemmer innerhalb von 2 Wochen vor Screening, Hypnotika und Anxiolytika (außer Benzodiazepinen bei Schlaflosigkeit in stabiler Dosis innerhalb der letzten 6 Monate, oder wenn episodisch im unteren Bereich des empfohlenen Dosisbereichs eingenommen), Barbiturate, Chloralhydrat, Fluoxetin innerhalb von 5 Wochen oder andere

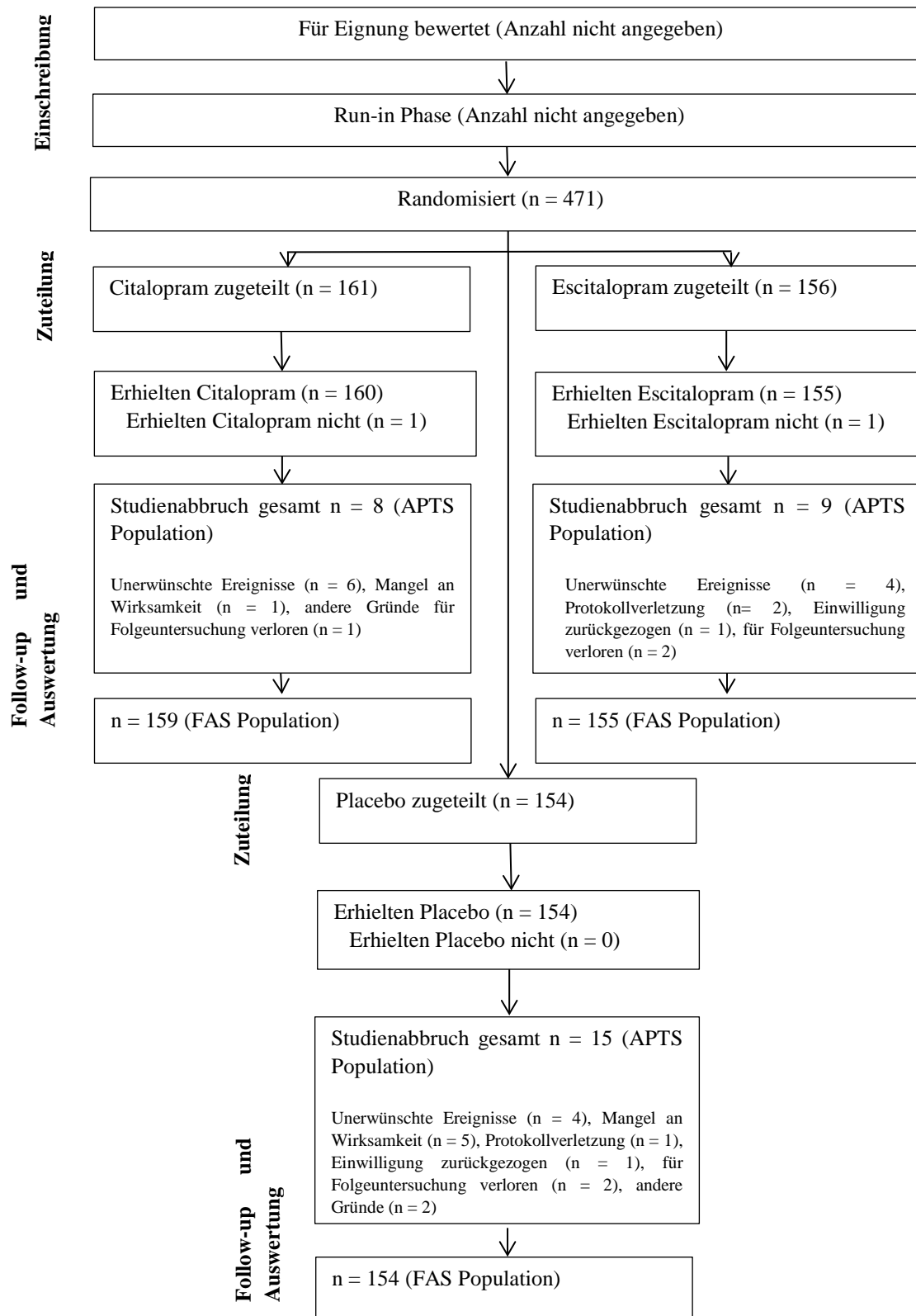
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Serotoninwiederaufnahme-Hemmer oder tricyclische Antidepressiva innerhalb von 2 Wochen vor Screening, Serotonin-Noradrenalinwiederaufnahme-Hemmer innerhalb von 1 Woche (außer Mirtazapin innerhalb von 2 Wochen) vor Screening, anhaltende prophylaktische Behandlung mit Lithium, Natriumvalproat oder Carbamazepin, Elektrokrampftherapie innerhalb von 6 Monaten vor Screening; Behandlung mit formaler Verhaltens- oder systematischer Psychotherapie oder Pläne eine solche Therapie während der Studie zu beginnen; kein Ansprechen auf Citalopram (auch bei früheren oder gegenwärtigen Schüben).</p> <p>Weitere allgemein übliche Kriterien siehe Studienbericht</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>H. Lundbeck A/S (Gesamtverantwortung); Quest Diagnostics Ltd., England (Zentrallabor); Profiad Limited, England (Organisation des Zentrumsmanagements in England); Moncoa, Kanada (Studienmonitoring Kanada); eResearch Technology (Auswertung EKG).</p> <p>69 Studienzentren in 8 Ländern (Kanada 3, Frankreich 22, England 17, Belgien 3, Finnland 10, Schweiz 4, Schweden 2, Norwegen 8)</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Erste 4 Wochen: Citalopram 20 mg, 1 Tablette täglich; im Falle von unzureichendem Ansprechen oder Verschlechterung der Depression (basierend auf CGI-S): Option Dosierung in Woche 4 oder Woche 6 zu verdoppeln.</p> <p>Erste 4 Wochen: Escitalopram 10 mg, 1 Tablette täglich; im Falle von unzureichendem Ansprechen oder Verschlechterung der Depression (basierend auf CGI-S): Option Dosierung in Woche 4 oder Woche 6 zu verdoppeln.</p> <p>Erste 4 Wochen: Placebo, 1 Tablette täglich; im Falle von unzureichendem Ansprechen oder Verschlechterung der Depression (basierend auf CGI-S): Option Dosierung in Woche 4 oder Woche 6 zu verdoppeln.</p> <p>Halbierung der täglichen Dosis jederzeit nach Auftreten von unerwünschten Ereignissen nach Dosiserhöhung möglich</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	Primäres Zielkriterium: Veränderung des MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) Gesamtwertes von Baseline bis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>zum letzten Messzeitpunkt (d.h. nach 8 Wochen Behandlung) (= Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik). Sekundäre Zielkriterien: MADRS Gesamtwert pro Erhebungszeitpunkt, CGI-S bzw. CGI-I pro Erhebungszeitpunkt, Veränderung des CGI-S von Baseline bis zum Erhebungszeitpunkt (Clinical Global Impression-Severity und -Improvement), Anteil der Patienten mit Ansprechen (Patienten mit $\geq 50\%$ Abnahme des MADRS Gesamtwertes von Baseline pro Erhebungszeitpunkt (z.B. in Woche 8 = Endpunkt Ansprechrate)), Anteil der Patienten in kompletter Remission (MADRS ≤ 12) pro Erhebungszeitpunkt (z.B. in Woche 8 = Endpunkt Remissionsrate), Anteil der Patienten mit CGI-S ≤ 2 pro Erhebungszeitpunkt, CGI-I Wert pro Erhebungszeitpunkt (z.B. in Woche 8 = Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes), Veränderung aller MADRS Einzelsymptome von Baseline bis zum letzten Messzeitpunkt (d.h. nach 8 Wochen Behandlung) (z.B. Einzelsymptom 6 = Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten), Sicherheit (unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate UEs, einzelne UEs), Gesamtrate schwerwiegender UEs, Gesamtrate Studienabbrüche und Studienabbruchrate aufgrund UEs).</p> <p>Die Untersuchungen wurden bei Screening, in Wochen 0 (Baseline = Ende der Run-in Periode, außer CGI-I), und in Wochen 1, 2, 3, 4, 6 und 8 nach Start der doppelblinden Behandlung durchgeführt.</p> <p>Keine Angaben zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nein
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Stichprobengröße der primären Analyse wurde die zu erwartende Änderung des MADRS Wertes vom Basiswert bis zur letzten Messung zugrunde gelegt. Bei einer angenommenen standardisierten Effektgröße von 0,40 (MIREDI/SD = minimaler relevanter Unterschied / Standardabweichung), wurde erwartet, dass 155 Patienten pro Gruppe mindestens eine Power von 90 % auf 5 % Niveau erreichen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von	Keine Zwischenanalysen oder vorzeitigen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Studienabbruch berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierungsnummern wurden für 1,350 Patienten bei 3 Behandlungsarmen (450 Patienten pro Behandlung) mittels computergenerierter Zuteilungssequenz erstellt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung (Blockgröße 6)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten, die während der Screening- und Baseline-Besuche den Auswahlkriterien entsprachen wurden im Verhältnis 1:1:1 gemäß Randomisierungsliste den Behandlungsarmen zugeordnet. Für Schweden wurden die Randomisierungsnummern R4279-R4302 vorbehalten. In jedem Studienzentrum wurden die Patienten der jeweils kleinsten verfügbaren Randomisierungsnummer zugeteilt. Die Tabletten wurden für die doppelblinde Studienphase in Behältnisse für den Bedarf einer Woche verpackt und mit der Randomisierungsnummer versehen; jeweils 2 Behältnisse wurden vorbereitet, einmal mit 10 bzw. einmal mit 20 Tabletten (1 bzw. 2 Tabletten täglich für 1 Woche + 3 Tage). Es wurden 3 Sets verschlossener Umschläge mit den Kodierungsdetails jedes Patienten der doppelblinden Phase erstellt. Je 1 Kopie wurde von den Abteilungen Internationale Klinische Forschung, internationale Sicherheit und Pharmakovigilanz bei H. Lundbeck A/S, bzw. vom Untersuchenden bzw. Apotheker aufbewahrt. Der Randomisierungscode wurde für keinen Patienten während der Studie gebrochen
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste: H. Lundbeck A/S. Aufnahme der Patienten in die Studie: nicht angegeben Zuteilung der Patienten zu den Gruppen: nicht angegeben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelblind durchgeführte Studie. Es wurden 3 Sets verschlossener Umschläge mit den Kodierungsdetails jedes Patienten der doppelblinden Phase erstellt. Je 1 Kopie wurde von den Abteilungen Klinische Forschung, internationale Sicherheit und Pharmakovigilanz bei H. Lundbeck A/S, bzw.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		vom Untersuchenden bzw. Apotheker aufbewahrt. Dadurch waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Interventionen (Tabletten) waren in Aussehen und Form identisch
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysen zur Wirksamkeit wurden für die FAS (Full Analysis) Population durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhielten und die mindestens 1 valide Bestimmung des MADRS Gesamtwertes nach Baseline aufwiesen.</p> <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde nach LOCF Prinzip (last observation carried forward) durchgeführt. Es wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Faktoren für Behandlungsgruppe und kollektive Zentren, Interaktion Behandlung - kollektive Zentren, und Baseline MADRS Gesamtwert als Kovariable durchgeführt.</p> <p>Alle Zentren, die nicht zu allen 3 Behandlungsgruppen und nicht mit mindestens 4 Patienten zur FAS Population beitrugen wurden in ein kollektives Zentrum zusammengefasst.</p> <p>Zunächst wurde die Interaktion Behandlung - Zentrum überprüft. Sofern der p-Wert nicht auf 10 % Niveau signifikant war, wurde im 2. Schritt der nicht-signifikante Interaktionsterm eliminiert; in diesem Modell wurde Escitalopram mit Placebo auf 5 % Niveau analysiert.</p> <p>Die Veränderung von Baseline des MADRS Gesamtwertes pro Messzeitpunkt wurde analog Schritt 2 analysiert. CGI-S und CGI-I Werte wurden analog der primären Wirksamkeitsanalyse analysiert. Zusätzlich wurden sie anhand nicht-parametrischem Cochran-Mantel-Haenszel Test analysiert.</p> <p>Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich Ansprechraten wurden anhand χ^2 Test analysiert.</p> <p>Die Veränderung der MADRS Einzelsymptome von Baseline wurde mittels ANCOVA analog Schritt 2 analysiert.</p> <p>Ergänzend wurden Analysen der MADRS Gesamtwerte mittels MMRM (OC) Analyse</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		durchgeführt
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nein
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n = 161 Citalopram, n = 156 Escitalopram, n = 154 Placebo, gesamt n = 471 b) n = 160 Citalopram, n = 155 Escitalopram, n = 154 Placebo, gesamt n = 469 (APTS Population) c) n = 159 Citalopram, n = 155 Escitalopram, n = 154 Placebo, gesamt n = 468 (FAS Population)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<i>Citalopram:</i> APTS Population: Unerwünschte Ereignisse (n = 6), Mangel an Wirksamkeit (n = 1), für Folgeuntersuchung verloren (n = 1), gesamt n = 8. <i>Escitalopram:</i> APTS Population: Unerwünschte Ereignisse (n = 4), Protokollverletzung (n = 2), Einwilligung zurückgezogen (n = 1), für Folgeuntersuchung verloren (n = 2), gesamt n = 9. <i>Placebo:</i> APTS Population: Unerwünschte Ereignisse (n = 4), Mangel an Wirksamkeit (n = 5), Protokollverletzung (n = 1), Einwilligung zurückgezogen (n = 1), für Folgeuntersuchung verloren (n = 2), andere Gründe (n = 2), gesamt n = 15
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: nicht angegeben Nachbeobachtung: Die Untersuchungen wurden (bei Screening,) in Wochen 0 (Baseline = Ende der Run-in Periode, außer CGI-I), und in Wochen 1, 2, 3, 4, 6, 8 und 12 (12: nur UEs) nach Start der doppelblinden Behandlung durchgeführt
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nein
a: nach CONSORT 2010.		

Patientenfluss im Flow-Chart gemäß CONSORT (Studie 99003):

FAS Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhielten und mindestens 1 valide Bestimmung des MADRS Gesamtwertes aufwiesen

Tabelle 4-409 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **99007**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Escitalopram (10 und 20 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung der Depression (primäres Studienziel). Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von 40 mg/Tag Citalopram im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung der Depression (sekundäres Studienziel)
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen berichtet
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: ambulante männliche oder weibliche Patienten 18 - 65 Jahre bei Baseline, MDD (gemäß DSM-IV) und Dauer aktuelle MDE \geq 4 Wochen bei Baseline, MADRS-Gesamtwert \geq 22 und Wert für HAMD Einzelsymptom 1 (depressive Verstimmung) \geq 2 bei Baseline und Screening, weitere übliche Einschlusskriterien siehe Studienbericht. Ausschlusskriterien: DSM-IV-Kriterien für bipolare Erkrankung, Schizophrenie oder jegliche psychotische Erkrankung, Zwangserkrankung, geistige Unterentwicklung oder jegliche tiefgreifende Entwicklungsstörung oder kognitive Erkrankung; Hauptdiagnose gemäß DSM-IV Kriterien jeglicher Persönlichkeitsstörung oder jeglicher Achse I Erkrankung (außer MDD); Anamnese jeglicher psychotischer Erkrankung gemäß DSM-IV; jegliche psychotische Merkmale; Selbstmordrisiko oder Wert \geq 5 des MADRS Einzelsymptoms 10; Substanzmissbrauch oder -Abhängigkeit gemäß DSM-IV Kriterien (außer Nikotin) innerhalb von 6 Monaten vor Studienstart; Depotneuroleptikum innerhalb von 6 Monaten vor Studieneintritt; neuroleptische oder antidepressive oder angstlösende Medikation innerhalb von 2 Wochen (5 Wochen bei Fluoxetin) vor der ersten Gabe der doppelblinden Studienmedikation; Bedarf

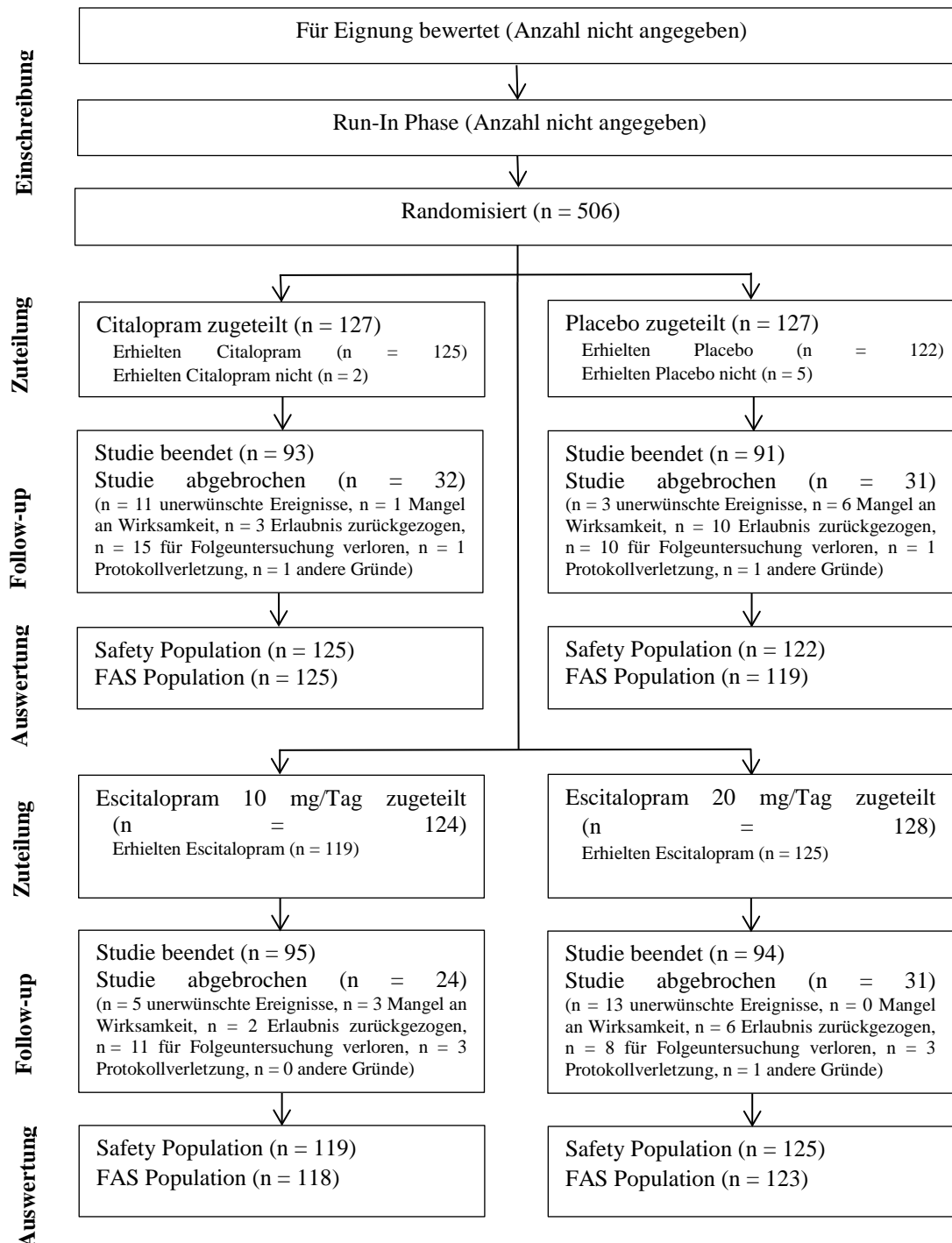
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		an gleichzeitiger Behandlung mit jeglicher psychotropen Substanz (außer Zolpidem bei Schlaflosigkeit) oder jeglicher Substanz mit psychotropem Bestandteil; Bedarf an gleichzeitiger Behandlung mit jeglicher verbotenen verschreibungspflichtigen oder freiverkäuflichen Medikation; Teilnahme an einer Studie für eine Testsubstanz innerhalb von 3 Monaten vor Studieneintritt oder Behandlung mit einer Testsubstanz innerhalb von 3 Monaten oder 5 Halbwertszeiten (was länger ist); frühere Teilnahme an einer Studie mit Escitalopram; kein Ansprechen auf adäquate Therapie mit einem Serotoninwiederaufnahme-Hemmstoff oder adäquate Therapie mit ≥ 1 anderem Antidepressivum; Bedarf an oder erfolgte elektrokonvulsive Therapie innerhalb von 6 Monaten vor Studieneintritt; Plan eine jegliche Art Psychotherapie oder Verhaltenstherapie zu starten oder zu beenden, oder Start oder Beenden einer Solchen innerhalb von 3 Monaten vor Studieneintritt; positiver Urintest auf Alkohol oder jegliche verbotene Medikation bei Screening; ; weitere übliche Ausschlusskriterien siehe Studienbericht
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	35 Studienzentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Citalopram: 20 mg/Tag in Woche 1, 40 mg/Tag in Wochen 2 - 8 (jeweils 1 Kapsel/Tag). Escitalopram: 10 mg/Tag in Wochen 1 - 8 (jeweils 1 Kapsel/Tag). Escitalopram 10 mg/Tag in Woche 1, 20 mg/Tag in Wochen 2 - 8 (jeweils 1 Kapsel/Tag). Placebo in Wochen 1 - 8 (1 Kapsel/Tag)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: Veränderung des MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) Gesamtwertes von Baseline bis Woche 8 (= Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik). Sekundäre Zielkriterien: Veränderung des HAMD ₂₄ (Hamilton Depression Scale) von Baseline bis Woche 8 (= Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik), des CGI-S (Clinical Global Impression - Severity) und des HAMD Einzelsymptoms ‚depressive Stimmung‘ von Baseline bis Woche 8; CGI-I Wert in Woche 8 (= Endpunkt Veränderung des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Allgemeinzustandes); ergänzend wurden die Veränderung des HAMD₁₇ von Baseline bis Woche 8 (= Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik), die Ansprechrage in Woche 8 (50 % Verbesserung des MADRS gegenüber Baseline), die Veränderung des HAMD ,psychomotorische Retardierung' von Baseline bis Woche 8, unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate UEs, einzelne UEs), Gesamtrate schwerwiegender UEs, die Studie vollendende Patienten (Gesamtzahl in Prozent, indirektes Maß für Gesamtrate Studienabbrüche) und Studienabbruchrate aufgrund UEs erfasst.</p> <p>Die Untersuchungen wurden bei Screening, in Wochen 0 (Baseline = Ende der Run-in Periode, außer CGI-I), und in Wochen 1, 2, 4, 6 und 8 nach Start der doppelblinden Behandlung durchgeführt.</p> <p>Keine Angaben zur Optimierung der Ergebnisqualität der verwendeten Erhebungsmethoden</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen berichtet
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der primäre Wirksamkeitsparameter war die Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline bis Woche 8. Bei einer angenommenen gepoolten Standardabweichung von 10,0 und einem Behandlungseffekt von mindestens 4 Punkten, wurde eine Gruppengröße von 120 Patienten pro Behandlungsgruppe eingesetzt, um eine 85 % Power bei Anwendung eines 2-seitigen T-Test mit alpha Wert 0,05 zu erhalten
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalysen oder vorzeitigen Studienabbruch berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht angegeben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung (Blockgröße 4)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Forest Laboratories Department of Biostatistics erstellte eine Liste der Patienten-Randomisierungsnummern und zugehörigen Behandlungen. In jedem Studienzentrum wurden die Patienten der jeweils kleinsten verfügbaren Randomisierungsnummer zugeteilt. Identisch aussehende Behältnisse der doppelblinden Medikation wurden mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einem zweiteiligen, aus 3 Feldern bestehenden Label versehen. Bei Ausgabe der Medikation bleibt das erste Feld auf dem Behältnis, das zweite und dritte Feld wird auf den Patientenbogen aufgebracht. Ein Öffnen des dritten Feldes würde die Behandlung des Patienten gemäß Randomisierungsliste offenlegen. Vor Schließen der Datenbank wurde keine doppelblinde Behandlung entblindet
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste: Forest Laboratories Department of Biostatistics. Aufnahme der Patienten in die Studie: nicht angegeben. Zuteilung der Patienten zu den Gruppen: nicht angegeben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelblind durchgeführte Studie Identisch aussehende Behältnisse wurden mit einem zweiteiligen, aus 3 Feldern bestehenden Label versehen. Bei Ausgabe der Medikation bleibt das erste Feld auf dem Behältnis, das zweite und dritte Feld wird auf den Patientenbogen aufgebracht. Durch diese Maßnahmen waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation wurde in identisch aussehenden Kapseln verabreicht
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primäre statistische Näherung beinhaltete den Vergleich der Behandlungsgruppen bezüglich der Änderungen von Baseline mittels LOCF (last observation carried forward) Methode. Alle Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation und mindestens eine MADRS Bestimmung nach Baseline erhalten haben, wurden in die statistischen Analysen eingeschlossen (= FAS (full analysis set) Population). Eine Analyse aller Patienten, die 8 Wochen Behandlung abgeschlossen hatten, wurde ebenfalls durchgeführt (PP (per protocol) Population). Alle Daten wurden gemäß LOCF Methode erhoben, sofern nicht anders angegeben. Für den Vergleich der Änderung aller Wirksamkeitsparameter von Baseline bis Studienendpunkt wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Faktoren Behandlung, Studienzentrum, und Interaktion zwischen Studienzentrum und Behandlung, und dem Kofaktor Basiswert durchgeführt. Der Term Interaktion wurde vom Modell ausgeschlossen, sofern nicht signifikant auf 10 % Niveau. Ein paarweiser Vergleich wurde nur angestellt, wenn der Gesamt-P-Wert (F Test) signifikant war. Für GCI-I wurde eine 2-Wege Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt.</p> <p>Zusätzliche Analysen pro Beobachtungstag wurden für alle Wirksamkeitsparameter mittels ANCOVA Modell (ANOVA für CGI-I) durchgeführt.</p> <p>Die Inzidenz der behandlungsbedingten UEs und die Rate der Studienabbrüche aufgrund von UEs wurden anhand Fisher's exact Test analysiert.</p> <p>Alle statistischen Tests waren 2-seitig und wurden mit einem Signifikanzlevel von 5 % durchgeführt</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den Endpunkt Gesamtrate UEs wurde eine Subgruppenanalyse bezüglich Geschlecht durchgeführt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) n = 127 Citalopram, n = 124 Escitalopram 10 mg/Tag, n = 128 Escitalopram 20 mg/Tag, n = 127 Placebo, gesamt n = 506</p> <p>b) n = 125 Citalopram, n = 119 Escitalopram 10 mg/Tag, n = 125 Escitalopram 20 mg/Tag, n = 122 Placebo, gesamt n = 491</p> <p>c) n = 125 Citalopram, n = 118 Escitalopram 10 mg/Tag, n = 123 Escitalopram 20 mg/Tag, n = 119 Placebo, gesamt n = 485 (FAS Population)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><i>Citalopram:</i> Studie abgebrochen: n = 32 (n = 11 unerwünschte Ereignisse, n = 1 Mangel an Wirksamkeit, n = 3 Erlaubnis zurückgezogen, n = 15 für Folgeuntersuchung verloren, n = 1 Protokollverletzung, n = 1 andere Gründe).</p> <p><i>Escitalopram 10 mg/Tag:</i> Studie abgebrochen: n = 24 (n = 5 unerwünschte Ereignisse, n = 3 Mangel an Wirksamkeit, n = 2 Erlaubnis zurückgezogen, n = 11 für Folgeuntersuchung verloren, n = 3 Protokollverletzung, n = 0 andere Gründe).</p> <p><i>Escitalopram 20 mg/Tag:</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studie abgebrochen: n = 31 (n = 13 unerwünschte Ereignisse, n = 0 Mangel an Wirksamkeit, n = 6 Erlaubnis zurückgezogen, n = 8 für Folgeuntersuchung verloren, n = 3 Protokollverletzung, n = 1 andere Gründe).</p> <p><i>Placebo:</i> Studie abgebrochen: n = 31 (n = 3 unerwünschte Ereignisse, n = 6 Mangel an Wirksamkeit, n = 10 Erlaubnis zurückgezogen, n = 10 für Folgeuntersuchung verloren, n = 1 Protokollverletzung, n = 1 andere Gründe)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Datum der ersten Aufnahme in die Studie: 03. September 1999</p> <p>Datum der letzten Vervollständigung: 02. Juni 2000</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nein
a: nach CONSORT 2010.		

Patientenfluss im Flow-Chart gemäß CONSORT (Studie 99007):

Safety Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben.

FAS Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben und mindestens eine MADRS Bestimmung nach Baseline aufweisen

Tabelle 4-410 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **91206**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von 4 Citalopram-Dosierungen mit Placebo bei Behandlung ambulanter Patienten mit MDD gemäß DSM-III-R Kriterien. Abschätzung der kleinsten wirksamen Citalopram-Dosierung
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nein
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: ambulante männliche oder weibliche Patienten jeglicher Ethnie, 18 - 65 Jahre bei Baseline; MDE gemäß DSM-III-R Kriterien mit oder ohne Melancholie, die 5 Mindestsymptome für die Diagnose mussten im selben 4-wöchigen Zeitraum vorhanden sein, HAMD ₂₁ ≥ 20 bei Screening und Baseline sowie Wert ≥ 2 bei HAMD Einzelsymptom 1, HAMD Gesamtwert bei Baseline < 20 % verbessert im Vergleich zum Wert bei Screening; Raskin Depression Rating Scale Wert > Covi Anxiety Scale Wert bei Screening. Ausschlusskriterien: jegliche andere DSM-III oder DSM-III-R Achsen I Erkrankung, wie z.B. Depression mit psychotischen Merkmalen, Zykllothymie, Dysthymie, schizoaffektive Erkrankung, Schizophrenie, organische mentale Erkrankung, Substanzmissbrauch, Anorexia Nervosa, Bulimie, Anamnese oder gegenwärtige bipolare Erkrankung oder Manie, Depression mit saisonalem Charakter gemäß DSM-III-R Kriterien; aktuelle, aktive Suizidgedanken (Wert ≥ 5 bei Einzelsymptom 10 MADRS) oder Anamnese eines ernsthaften Selbstmordversuchs während der letzten 12 Monate; Anamnese Alkohol- oder Substanzmissbrauch (außer Nikotin) innerhalb eines Jahres gemäß DSM-III-R; Einnahme eines jeglichen Antidepressivums oder Monoaminoxidase-Hemmstoffs innerhalb von 2 Wochen, oder von Fluoxetin innerhalb von 4 Wochen vor Screening;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Elektrokrampftherapie innerhalb von 3 Monaten vor Screening; Einnahme jeglicher verbotenen Substanz; kein Ansprechen auf 2 Antidepressiva innerhalb der letzten 3 Jahre, wovon eines ein selektiver Serotoninwiederaufnahme-Hemmstoff war, oder kein Ansprechen auf jegliche 3 Antidepressiva innerhalb der letzten 3 Jahre; Einnahme einer Testsubstanz innerhalb eines Monats vor Screening; Einnahme von Citalopram in einer früheren Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	H. Lundbeck A/S (Organisation, Laboranalytik, Auswertung, Studienbericht), Quintiles Irland und USA (Organisation, Laboranalytik, Auswertung, Studienbericht), International Clinical Research Corporation USA (Organisation, Monitoring). 12 Studienzentren in USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Citalopram <u>10 mg/Tag während 6 Wochen</u> , Citalopram <u>20 mg/Tag während 6 Wochen</u> , Citalopram 20 mg/Tag (Tag 1 - 3) und <u>40 mg/Tag ab Tag 4 bis Woche 6</u> , Citalopram 20 mg/Tag (Tag 1 - 3), 40 mg/Tag (Tag 4 - 7) und <u>60 mg/Tag ab Tag 8 bis Woche 6</u> (jeweils 1 Tablette/Tag) Placebo während 6 Wochen (1 Tablette/Tag)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: HAMD Gesamtwert (HAMD ₂₁ und HAMD ₆ sind im Bericht dargestellt). Sekundäre Zielkriterien: Veränderung CGI, MADRS (MADRS ₁₀ und MADRS ₆ sind im Bericht dargestellt) (Effektgröße nach 6 Wochen Behandlung dargestellt) und SCL-56 Werte während der Vergleichsphase der Studie; ergänzend werden MADRS Ansprechrate in Woche 6 (mindestens 50 % Reduktion des Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline), MADRS Remissionsrate in Woche 6 (MADRS Gesamtwert ≤ 12), HAMD ₁₇ Remissionsrate in Woche 6 (HAMD ₁₇ Gesamtwert ≤ 7), CGI-I Wert in Woche 6. Gesamtrate UEs, einzelne UEs, Gesamtrate schwerwiegender UEs, Gesamtrate Studienabbrüche und Studienabbruchrate aufgrund UEs berichtet. (Hamilton Depression (HAMD), CGI (Clinical Global Impression), Montgomery Asperg Rating Scale (MADRS), Symptom Checklist (SCL)). Die Untersuchungen wurden bei Screening (HAMD, CGI) und in Wochen 0 (Baseline),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		1, 2, 3, 4, 5 und 6 (HAMD, MADRS, CGI, UEs) durchgeführt. Die Untersuchung SCL-56 wurde in Wochen 0 (Baseline), 2, 4 und 6 durchgeführt. Keine Angaben zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn berichtet
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht angegeben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalysen oder vorzeitigen Studienabbruch berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Erstellung der Randomisierungsliste: Abteilung Pharmazeutische Entwicklung H. Lundbeck A/S; keine weiteren Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung (Blockgröße 5)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierungsliste wurde in einem verschlossenen Umschlag im GCP Archiv der H. Lundbeck A/S in Verantwortung der Abteilung Qualitätssicherung aufbewahrt, und nach Schließen und Auditierung der Datenbank freigegeben. Die doppelblinde Studienmedikation wurde jedem Patienten anhand der Patienten-Studiennummer und einer Kontrollnummer gemäß Randomisierungscode zugeordnet. Für jeden Patienten und Woche wurden Behältnisse mit 10 Tabletten (3 zusätzliche Tabletten) bereitgestellt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste: Abteilung Pharmazeutische Entwicklung H. Lundbeck A/S Aufnahme der Patienten in die Studie: nicht angegeben Zuteilung der Patienten zu den Gruppen: nicht angegeben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelblind durchgeführte Studie. Die doppelblinde Studienmedikation wurde jedem Patienten anhand der Patienten-Studiennummer und einer Kontrollnummer gemäß Randomisierungscode zugeordnet. Dadurch waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Medikation der doppelblinden Phase wurde jeweils als 1 Tablette/Tag verabreicht. Placebo und Citalopram Tabletten sahen identisch aus
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Statistische Analysen gemäß Bech et al. 2002: <i>Analyse der Eindimensionalität der Bewertungsskalen:</i></p> <p>Die Skalen HAMD, MADRS und SCL wurden psychometrisch mittels Loewinger Koeffizient für Homogenität auf Eindimensionalität hin analysiert. HAMD wurde psychometrisch bzgl. 17-Punkte-Version und 6-Punkte Depressions-Subskala untersucht. MADRS wurde psychometrisch bzgl. 10-Punkte-Version und 6-Punkte Subskala (scheinbare bzw. berichtete Traurigkeit, innere Anspannung, Niedergeschlagenheit, Unfähigkeit zu Empfinden und pessimistische Gedanken) untersucht. SCL wurde bzgl. 56-Punkte-Version, 10-Punkte Depressions-Subskala, 10-Punkte Angst-Subskala und 5-Punkte SCL Nebenwirkungs-Subskala (Schwitzen, Verlust sexuellen Interesses (Libido), Schwindel, Tagesschläfrigkeit, schlaffe Darmbewegung) für typische Nebenwirkungen von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern psychometrisch untersucht.</p> <p>Die psychometrischen Analysen wurden mit den Daten nach 4-wöchiger Therapie durchgeführt. Ein Loewinger Koeffizient von ≥ 0.40 wird als Beleg angesehen, dass der Gesamtwert eine ausreichende Kenngröße darstellt.</p> <p><i>Analyse der Dosis-Wirkungsbeziehung</i></p> <p>Für die Kalkulation der Effektgrößen wurde die intent-to-treat (ITT) Analyse mit last observation carried forward (LOCF) Prinzip angewandt. Die Effektgröße für einen Wert wurde als mittlere Änderung des Wertes (Baseline bis Studienendpunkt) für Patienten, die mit Citalopram behandelt wurden, minus Änderung des Wertes (Baseline bis Studienendpunkt) für Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, dividiert durch die gepoolte Standardabweichung der beiden Behandlungsgruppen definiert. Die nicht-verzerrte Effektgröße mit 95 % Konfidenzintervallen wurde nach Hedge und Olkin (1985) berechnet. Eine positive Effektgröße von 0,30 entspricht einer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Überlegenheit von Substanz über Placebo von 15 - 20 %. Endpunkte der Effektgrößen-Analyse waren die Zeitpunkte ‚nach 2-wöchiger Behandlung‘ und ‚nach 6-wöchiger Behandlung‘.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden anhand Baseline-adjustierter Werte der einzelnen Symptome während der 6-wöchigen Behandlung statistisch untersucht. Ergänzend wurde die Rate (%) der Patienten pro Gruppe mit Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen berichtet.</p> <p>Statistische Analysen gemäß Studienbericht 91206:</p> <p>Die Analyse der MADRS Ansprechrates in Woche 6 erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels Fisher's exaktem Test. Die Auswertung der MADRS Remissionsrate in Woche 6 erfolgte auf Basis der LOCF-Daten deskriptiv und als Gesamtdifferenz zwischen allen Behandlungsgruppen mittels Chi-Quadrat-Test</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nein
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) n = 131 Citalopram 10 mg/Tag, n = 130 Citalopram 20 mg/Tag, n = 131 Citalopram 40 mg/Tag, n = 129 Citalopram 60 mg/Tag, n = 129 Placebo, gesamt n = 650</p> <p>b) nicht angegeben</p> <p>c) n = 131 Citalopram 10 mg/Tag, n = 130 Citalopram 20 mg/Tag, n = 131 Citalopram 40 mg/Tag, n = 129 Citalopram 60 mg/Tag, n = 129 Placebo, gesamt n = 650 (ITT Population)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><i>Citalopram 10 mg/Tag:</i> Studie abgebrochen n = 36 (n = 9 unerwünschtes Ereignis, n = 6 vereinbarte Termine nicht eingehalten, n = 9 nicht zufriedenstellende Wirksamkeit, n = 5 für Folgenuntersuchung verloren, n = 1 medizinisches Problem oder Operation, n = 2 Therapie verweigert, n = 1 nicht compliant, n = 1 nicht akzeptable Begleitmedikation, n = 0 organisatorische Gründe, n = 2 andere Gründe).</p> <p><i>Citalopram 20 mg/Tag:</i> Studie abgebrochen n = 40 (n = 15 unerwünschtes Ereignis, n = 6 vereinbarte Termine nicht eingehalten, n = 4</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht zufriedenstellende Wirksamkeit, n = 4 für Folgenuntersuchung verloren, n = 2 medizinisches Problem oder Operation, n = 5 Therapie verweigert, n = 2 nicht compliant, n = 0 nicht akzeptable Begleitmedikation, n = 0 organisatorische Gründe, n = 2 andere Gründe).</p> <p><i>Citalopram 40 mg/Tag:</i> Studie abgebrochen n = 40 (n = 19 unerwünschtes Ereignis, n = 5 vereinbarte Termine nicht eingehalten, n = 3 nicht zufriedenstellende Wirksamkeit, n = 5 für Folgenuntersuchung verloren, n = 4 medizinisches Problem oder Operation, n = 1 Therapie verweigert, n = 0 nicht compliant, n = 0 nicht akzeptable Begleitmedikation, n = 1 organisatorische Gründe, n = 2 andere Gründe).</p> <p><i>Citalopram 60 mg/Tag:</i> Studie abgebrochen n = 51 (n = 15 unerwünschtes Ereignis, n = 9 vereinbarte Termine nicht eingehalten, n = 5 nicht zufriedenstellende Wirksamkeit, n = 5 für Folgenuntersuchung verloren, n = 5 medizinisches Problem oder Operation, n = 4 Therapie verweigert, n = 1 nicht compliant, n = 0 nicht akzeptable Begleitmedikation, n = 0 organisatorische Gründe, n = 7 andere Gründe).</p> <p><i>Placebo:</i> Studie abgebrochen n = 43 (n = 6 unerwünschtes Ereignis, n = 9 vereinbarte Termine nicht eingehalten, n = 12 nicht zufriedenstellende Wirksamkeit, n = 7 für Folgenuntersuchung verloren, n = 2 medizinisches Problem oder Operation, n = 2 Therapie verweigert, n = 1 nicht compliant, n = 1 nicht akzeptable Begleitmedikation, n = 0 organisatorische Gründe, n = 3 andere Gründe)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: nicht angegeben Nachbeobachtung: die Untersuchungen HAMD und MADRS wurden am Ende der Run-in Periode (Baseline) und danach wöchentlich durchgeführt. Die Untersuchung SCL-56 wurde am Ende der Run-In Periode (Baseline) und danach zweiwöchentlich durchgeführt
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nein
a: nach CONSORT 2010.		

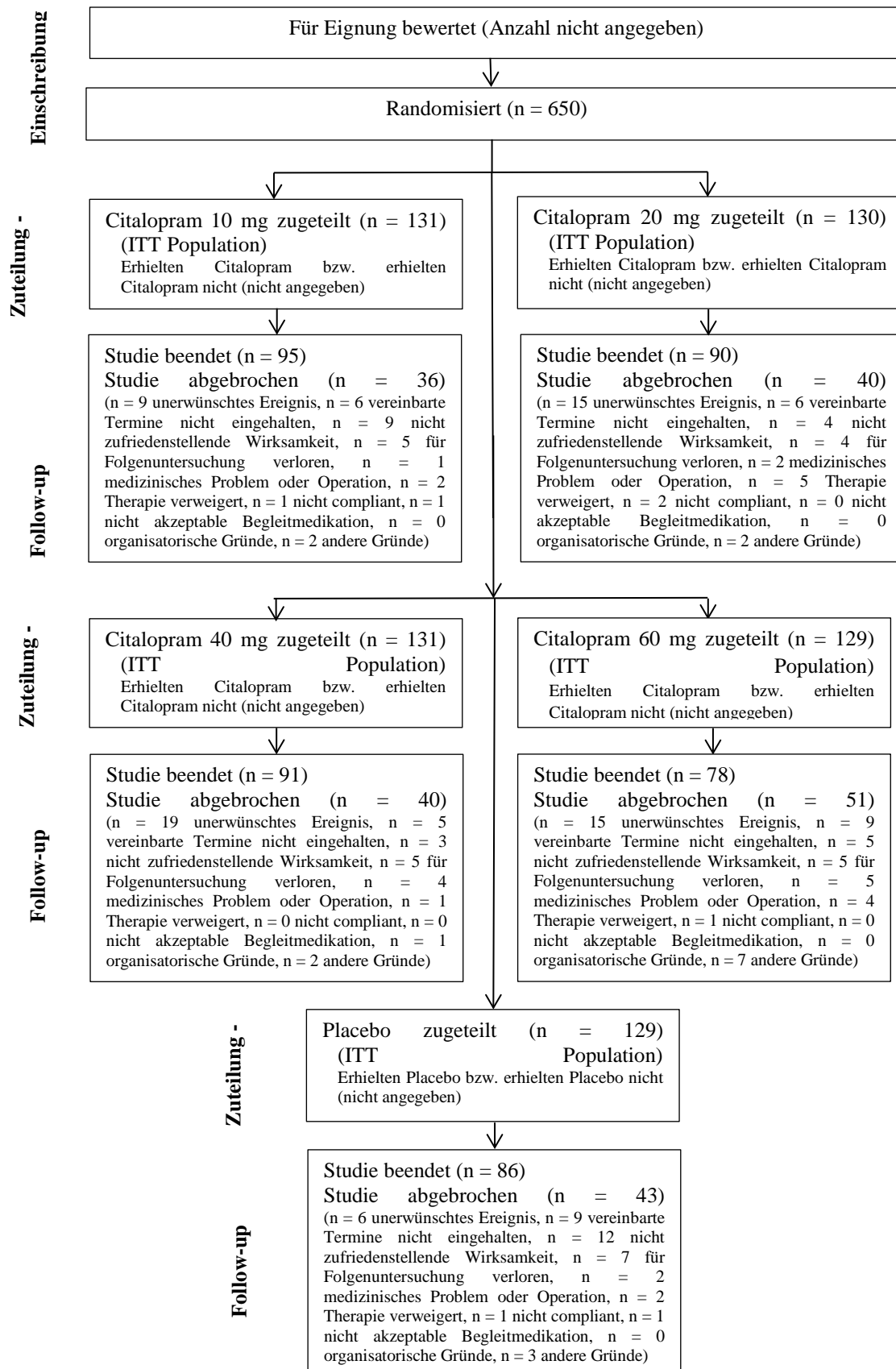
Patientenfluss im Flow-Chart gemäß CONSORT (Studie 91206):

Tabelle 4-411 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **89303**

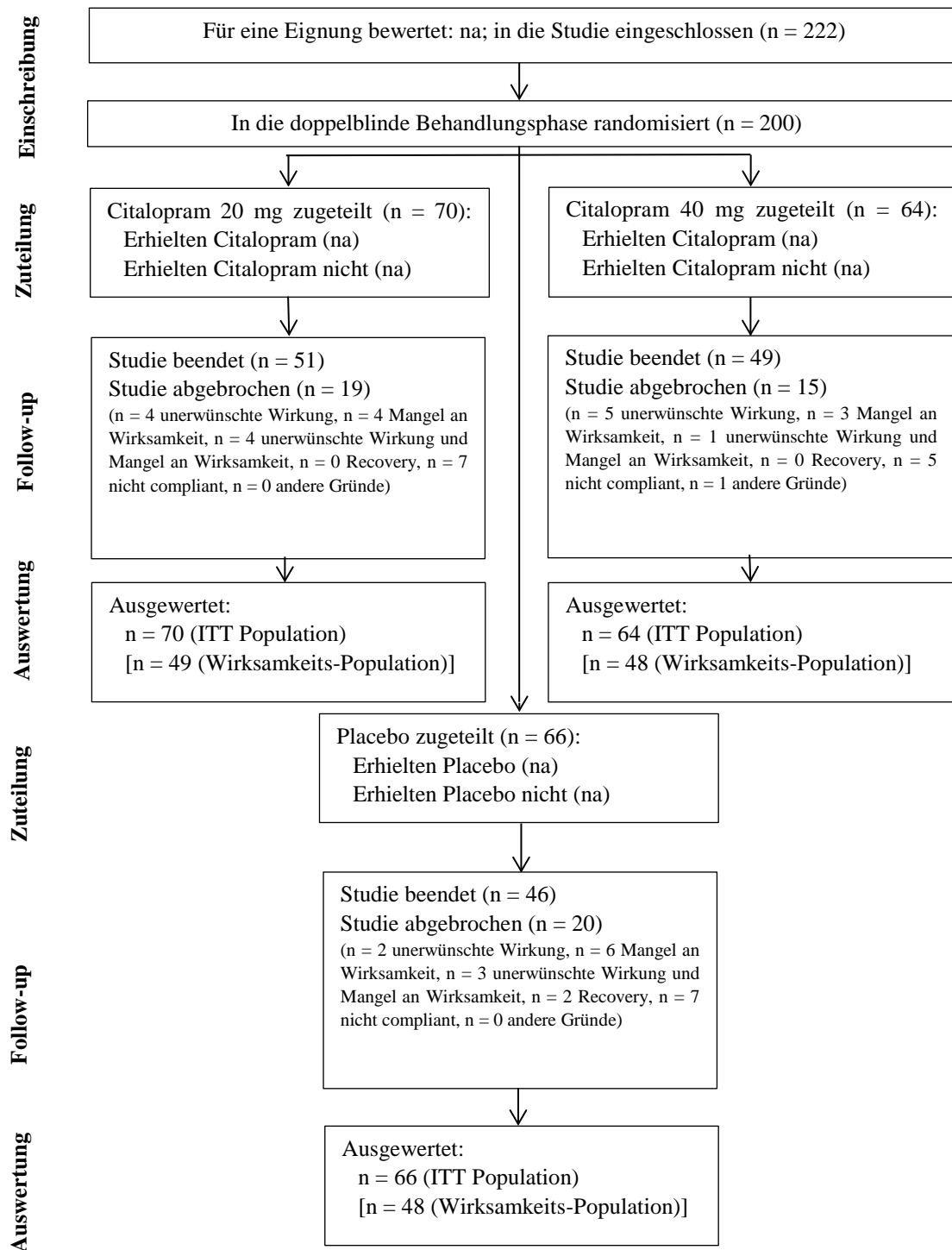
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit (d.h. Sicherheit und Verträglichkeit) von 2 Citalopram-Dosierungen mit Placebo bei Behandlung von moderat bis schwer depressiven Patienten
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nein
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: MDD gemäß DSM III-R, MDE gemäß DSM III-R, Männer oder Frauen im Alter ≥ 18 Jahre und ≤ 70 Jahre, MADRS Gesamtwert ≥ 22, weitere Einschlusskriterien siehe Studienbericht.</p> <p>Ausschlusskriterien: Patienten mit schwerer somatischer Erkrankung gemäß Klinik oder Labor (z.B. Niere, Leber, Herz-Kreislauf betreffend); Patienten mit einer organischen mentalen Erkrankung, einer deutlichen mentalen Subnormalität oder bekannter Epilepsie; Patienten mit bestätigter Alkohol- oder Drogenabhängigkeit; Patienten, die elektrokonvulsive Therapie innerhalb eines Monats vor Studieneintritt erhalten haben; Patienten, die innerhalb einer Woche vor Studieneintritt Monoaminoxidase-Hemmer erhalten haben; Patienten, die in den 5 Wochen vor Studieneintritt Fluoxetin erhalten haben; Patienten, die gegenüber einer Medikation hypersensibel sind; Patienten, deren MDE < 3 Wochen andauert; Patienten mit signifikantem Selbstmordrisiko; weitere Ausschlusskriterien siehe Studienbericht</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	H. Lundbeck A/S 18 Studienzentren in Großbritannien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Citalopram 20 mg/Tag</u> (1 Tablette); <u>Citalopram 40 mg/Tag</u> ; Woche 1: 20 mg/Tag, Wochen 2 - 6: 40 mg/Tag (je 1 Tablette); <u>Placebo</u> : 1 Tablette Placebo/Tag
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium: MADRS Gesamtwert (Veränderung von Baseline nach 6 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik).</p> <p>Sekundäre Zielkriterien: HAMD₁₇ Gesamtwert (Veränderung von Baseline nach 6 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik), CGI-I Wert (nach 6 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes); ergänzend wurden Ansprechrate (> 50 % Reduktion des MADRS Gesamtwertes, > 50 % Reduktion des HAMD₁₇ Wertes im Vergleich zu Baseline), Remissionsrate (HAMD₁₇ Gesamtwert ≤ 7, MADRS Gesamtwert ≤ 12), Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 und des HAMD Einzelsymptoms 8 (= Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten) von Baseline nach 6 Wochen Behandlung, unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate UEs, einzelne UEs), Gesamtrate schwerwiegender UEs, Gesamtrate Studienabbrüche und Studienabbruchrate aufgrund UEs erfasst.</p> <p>(MADRS = Montgomery-Asperg Rating Scale; HAMD = Hamilton Depression Scale; CGI = Clinical Global Impression).</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Tag -7 (bei Eintritt in die Studie), Tage 0, 7, 21, 28 und 42.</p> <p>Vor und während der Studie wurden je 1 Prüfertraining abgehalten, in welchem der Principal Investigator die Prüfer anleitete</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nein
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ein Unterschied des MADRS Wertes von 6 Punkten zwischen aktiven und Placebo-Gruppen kann unter Annahme einer SD von 10 mit 80 % Power ($p < 0,05$; SD 10) erkannt werden, wenn insgesamt 180 Patienten die Studie abschließen. Ein Unterschied des MADRS Wertes von 3-4 Punkten wird im Allgemeinen als klinisch relevant angesehen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalysen oder vorzeitigen Studienabbruch berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zunächst wurde eine Randomisierungsliste für 180 Patienten vorbereitet; es wurden 30 Patienten zusätzlich randomisiert, da zusätzliche Untersuchende und in manchen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienzentren zusätzliche Patienten hinzukamen; keine weiteren Details angegeben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung (Blockgröße 3), außer für die 30 zusätzlichen Patienten (keine Blockrandomisierung mit Blockgröße 3)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten wurden nach der einfachblinden Studienphase (Run-in Phase) randomisiert den Studiengruppen zugeteilt. Die Studienmedikation wurde bei jedem Besuch in neuen Behältnissen ausgegeben. Jedes Behältnis für die doppelblinde Phase war mit Patientenummer, Studiennummer und Produktkodierung beschriftet, und durch einen Brief für die entsprechende Periode begleitet. Die Patientenummer wurde bei Eintritt in die doppelblinde Studienphase retrospektiv auf die Behältnisse der einfachblinden Studienmedikation der einfachblinden Studienphase aufgebracht. Die Geheimhaltung war dadurch gewährleistet
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung des Randomisierungsliste nicht angegeben. Aufnahme in die Studie: nicht angegeben; Zuteilung zur Gruppe: nicht angegeben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie; jedes Behältnis für die doppelblinde Phase war mit Patientenummer, Studiennummer und Produktkodierung beschriftet, und durch einen Brief für die entsprechende Periode begleitet. Dadurch waren a) Patient, b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten und c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Als primäres Wirksamkeitskriterium wurde der Unterschied des MADRS nach 3 und 6 Wochen, und bei Studienendpunkt zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt. Als sekundäre Wirksamkeitskriterien wurden analog die Reduktion des HAMD ₁₇ und der GCI bestimmt. CGI und unerwünschte Wirkungen wurden tabellarisch festgehalten. Primäre Wirksamkeitsanalyse (primärer Endpunkt war der MADRS Gesamtwert zu jedem Erhebungszeitpunkt): Kovarianzanalyse (oder, falls Daten nicht-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>normalverteilt sind, äquivalente nicht-parametrische Methode) mit Behandlung und Zentrum als Faktoren und Basiswert als Kovariable. Bei Indiz für einen Behandlungseffekt insgesamt wurden beide Citalopram-Dosierungen separat gegen Placebo mittels einfachem, nicht-orthogonalem Vergleich der adjustierten Mittelwerte und F-Test mit mittlerem Quadratfehler als Fehlerterm durchgeführt. Die zugrundeliegenden Annahmen auf Normalität und Homogenität der Varianzen wurden anhand geeigneter Maßnahmen (z.B. Box-Plot) verifiziert. Sofern die Verteilung der Gesamtwerte stark verschoben war wurde die Analyse mit log-transformierten Werten durchgeführt.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse: Unterschiede im Ansprechen (> 50 % Reduktion des MADRS Gesamtwertes, HAMD Wert ≤ 7 bzw. CGI-I stark oder sehr stark verbessert) wurden durch χ^2-Test untersucht. Kovarianzanalysen wurden für die HAMD-Unterwerte Angst, Melancholie, Retardierung und Schlafstörungen durchgeführt. CGI-S, CGI-I und CGI-therapeutische Wirkung wurden separat anhand Kruskal-Wallis Test (Behandlungseffekt insgesamt) und Wilcoxon Rank Sum Test (Vergleich der beiden Citalopram-Dosierungen mit Placebo) ohne Adjustierung für multiple Testung durchgeführt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz > 10 % in jeglicher Behandlungsgruppe, und (früher oder später) Studienabbruch wurden anhand χ^2 Test oder Fisher's Exact Test verglichen. Werte der CGI-unerwünschten Ereignisse wurden mit Wilcoxon Rank Sum Test verglichen. Ein Kaplan-Meier Plot wurde für Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen, oder unerwünschtes Ereignis und Mangel an Wirksamkeit für jeden Behandlungsarm dargestellt</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Ergebnisse von weiteren Analysen liegen nicht vor
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	a) Citalopram 20 mg n = 70, Citalopram 40 mg n = 64, Placebo n = 66, gesamt n = 200 b) nicht angegeben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) Citalopram 20 mg n = 70, Citalopram 40 mg n = 64, Placebo n = 66, gesamt n = 200 (ITT Population); [Citalopram 20 mg n = 49, Citalopram 40 mg n = 48, Placebo n = 48, gesamt n = 145 (Wirksamkeits-Population)]
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<i>Citalopram 20 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 19) (n = 4 unerwünschte Wirkung, n = 4 Mangel an Wirksamkeit, n = 4 unerwünschte Wirkung und Mangel an Wirksamkeit, n = 0 Recovery, n = 7 nicht compliant, n = 0 andere Gründe). <i>Citalopram 40 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 15) (n = 5 unerwünschte Wirkung, n = 3 Mangel an Wirksamkeit, n = 1 unerwünschte Wirkung und Mangel an Wirksamkeit, n = 0 Recovery, n = 5 nicht compliant, n = 1 andere Gründe). <i>Placebo:</i> Behandlung abgebrochen (n = 20) (n = 2 unerwünschte Wirkung, n = 6 Mangel an Wirksamkeit, n = 3 unerwünschte Wirkung und Mangel an Wirksamkeit, n = 2 Recovery, n = 7 nicht compliant, n = 0 andere Gründe)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitraum der Studienaufnahme: nicht angegeben. Nachbeobachtung für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 1 Woche
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nein
a: nach CONSORT 2010.		

Patientenfluss im Flow-Chart gemäß CONSORT (Studie 89303)

Wirksamkeits-Population: alle randomisierten Patienten, außer denjenigen Patienten, die MDE gemäß DSM-III-R-Kriterien, Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Wochen und MADRS Gesamtwert ≥ 22 bei Studieneintritt und Baseline nicht erfülltten, oder die nach 2-wöchiger

doppelblinder Behandlung nicht mindestens einmal beurteilt wurden, oder deren Baseline-MADRS Gesamtwert ≥ 20 % Verbesserung im Vergleich zu Screening aufwies

Tabelle 4-412 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **89306**

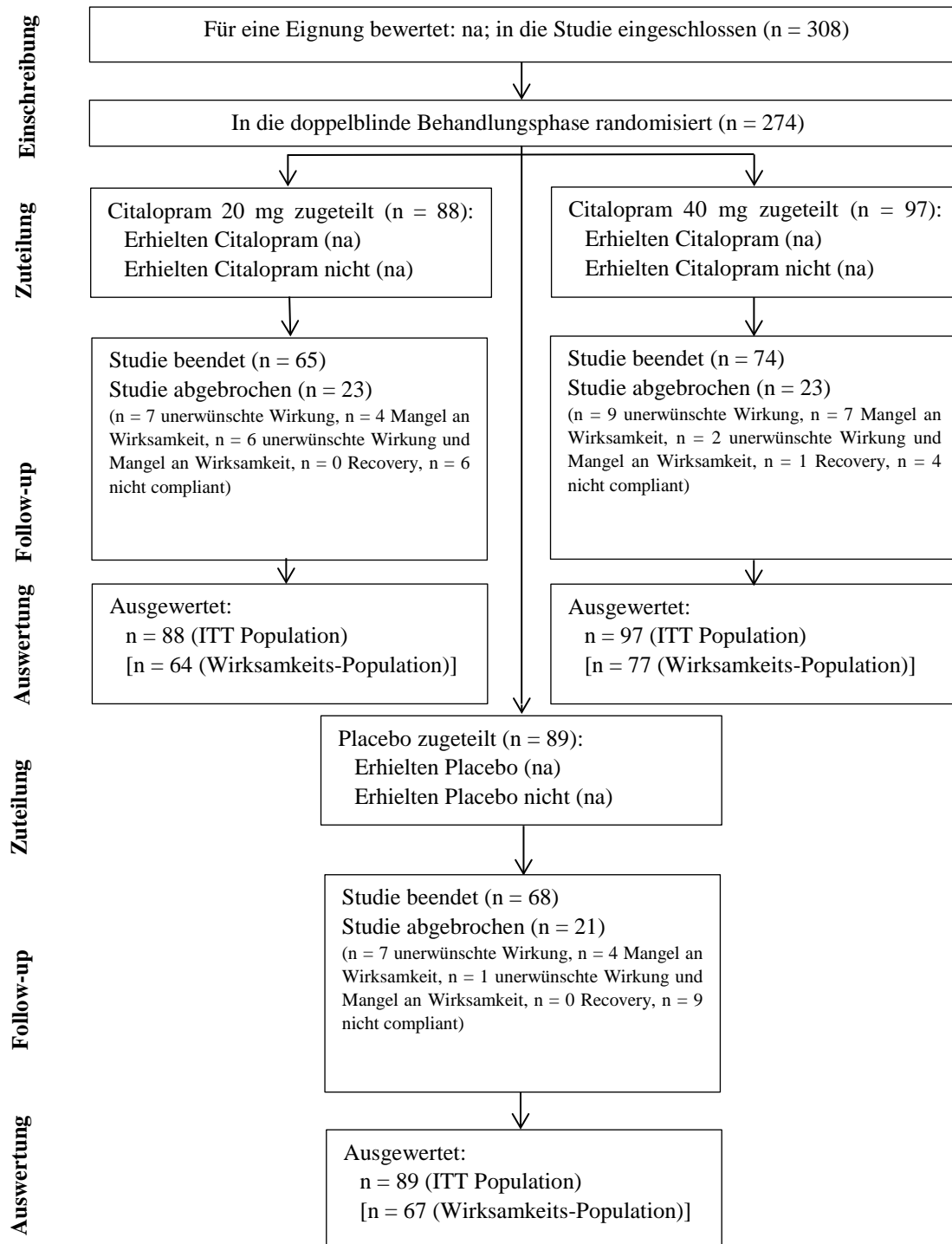
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit (d.h. Sicherheit und Verträglichkeit) von 2 Citalopram-Dosierungen mit Placebo bei Behandlung von moderat bis schwer depressiven Patienten
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nein
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: MDD gemäß DSM III-R, MDE gemäß DSM III-R, Männer oder Frauen im Alter ≥ 18 Jahre und ≤ 70 Jahre, MADRS Gesamtwert ≥ 22, weitere Einschlusskriterien siehe Studienbericht.</p> <p>Ausschlusskriterien: Patienten mit schwerer somatischer Erkrankung gemäß Klinik oder Labor (z.B. Niere, Leber, Herz-Kreislauf betreffend); Patienten mit einer organischen mentalen Erkrankung, einer deutlichen mentalen Subnormalität oder bekannter Epilepsie; Patienten mit bestätigter Alkohol- oder Drogenabhängigkeit; Patienten, die elektrokonvulsive Therapie innerhalb eines Monats vor Studieneintritt erhalten haben; Patienten, die innerhalb einer Woche vor Studieneintritt Monoaminoxidase-Hemmer erhalten haben; Patienten, die in den 5 Wochen vor Studieneintritt Fluoxetin erhalten haben; Patienten, die gegenüber einer Medikation hypersensibel sind; Patienten, deren MDE < 3 Wochen andauert; Patienten mit signifikantem Selbstmordrisiko; weitere Ausschlusskriterien siehe Studienbericht</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	H. Lundbeck A/S 20 Studienzentren in Großbritannien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Citalopram 20 mg/Tag</u> (1 Tablette); <u>Citalopram 40 mg/Tag</u> ; Woche 1: 20 mg/Tag, Wochen 2 - 6: 40 mg/Tag (je 1 Tablette); <u>Placebo</u> : 1 Tablette Placebo/Tag
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium: MADRS Gesamtwert (Veränderung von Baseline nach 6 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik).</p> <p>Sekundäre Zielkriterien: CGI-I Wert (nach 6 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung des Allgemeinzustandes); ergänzend wurden Ansprechrate (> 50 % Reduktion des MADRS Gesamtwertes, im Vergleich zu Baseline), Remissionsrate (MADRS Gesamtwert ≤ 12), Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 (= Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten) von Baseline nach 6 Wochen Behandlung, unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate UEs, einzelne UEs), Gesamtrate schwerwiegender UEs, Gesamtrate Studienabbrüche und Studienabbruchrate aufgrund UEs erfasst.</p> <p>(MADRS = Montgomery-Asperg Rating Scale; CGI = Clinical Global Impression).</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Tag -7 (bei Eintritt in die Studie), Tage 0, 7, 21, 28 und 42.</p> <p>Vor und während der Studie wurden je 1 Prüfertraining abgehalten, in welchem der Principal Investigator die Prüfer anleitete</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nein
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Ein Unterschied des MADRS Wertes von 6 Punkten zwischen aktiven und Placebo-Gruppen kann unter Annahme einer SD von 10 mit 80 % Power ($p < 0,05$; SD 10) erkannt werden, wenn insgesamt 180 Patienten die Studie abschließen. Ein Unterschied des MADRS Wertes von 3-4 Punkten wird im Allgemeinen als klinisch relevant angesehen.</p> <p>Die Patientenzahl wurde auf ca. 300 Patienten erhöht, um die Power für die optionale darauffolgende Extensionsstudie zu erhöhen</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalysen oder vorzeitigen Studienabbruch berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Der Randomisierungsplan wurde vor Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erstellt; keine Details angegeben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht angegeben (nicht Block-randomisiert)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Die Patienten wurden nach der einfachblinden Studienphase (Run-in Phase) randomisiert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	den Studiengruppen zugeteilt. Die Studienmedikation wurde bei jedem Besuch in neuen Behältnissen ausgegeben. Jedes Behältnis für die doppelblinde Phase war mit Patientenummer, Studiennummer und Produktkodierung beschriftet, und durch einen Brief für die entsprechende Periode begleitet. Die Patientenummer wurde bei Eintritt in die doppelblinde Studienphase retrospektiv auf die Behältnisse der einfachblinden Studienmedikation der einfachblinden Studienphase aufgebracht. Die Geheimhaltung war dadurch gewährleistet
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste nicht angegeben. Aufnahme in die Studie: nicht angegeben; Zuteilung zur Gruppe: nicht angegeben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie; jedes Behältnis für die doppelblinde Phase war mit Patientenummer, Studiennummer und Produktkodierung beschriftet, und durch einen Brief für die entsprechende Periode begleitet. Dadurch waren a) Patient, b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten und c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Wirksamkeitsanalyse: Die primäre Wirksamkeitsvariable war der MADRS Wert zu jedem Untersuchungszeitpunkt. Kovarianzanalyse (oder, falls Daten nicht-normalverteilt sind, äquivalente nicht-parametrische Methode) mit Behandlung und Zentrum als Faktoren und Basiswert als Kovariable. Bei Indiz für einen Behandlungseffekt insgesamt wurden beide Citalopram-Dosierungen separat gegen Placebo mittels einfachem, nicht-orthogonalen Vergleichs der adjustierten Mittelwerte und F-Test mit mittlerem Quadratfehler als Fehlerterm durchgeführt. Die zugrundeliegenden Annahmen auf Normalität und Homogenität der Varianzen wurden anhand geeigneter Maßnahmen (z.B. Box-Plot) verifiziert. Sofern die Verteilung der Gesamtwerte stark verschoben war wurde die Analyse mit log-transformierten Werten durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse: Unterschiede im Ansprechen (> 50 % Reduktion des MADRS Gesamtwertes, CGI-I stark oder sehr stark verbessert) wurden durch χ^2-Test untersucht.</p> <p>CGI-S, CGI-I und CGI-therapeutische Wirkung wurden separat anhand Kruskal-Wallis Test (Behandlungseffekt insgesamt) und Wilcoxon Rank Sum Test (Vergleich der beiden Citalopram-Dosierungen mit Placebo) ohne Adjustierung für multiple Testung durchgeführt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz > 10 % in jeglicher Behandlungsgruppe, und (früher oder später) Studienabbruch wurden anhand χ^2 Test oder Fisher's Exact Test verglichen. Werte der CGI-unerwünschten Ereignisse wurden mit Wilcoxon Rank Sum Test verglichen. Ein Kaplan-Meier Plot wurde für Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen, oder unerwünschtes Ereignis und Mangel an Wirksamkeit für jeden Behandlungsarm dargestellt</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Ergebnisse von weiteren Analysen liegen nicht vor
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Citalopram 20 mg n = 88, Citalopram 40 mg n = 97, Placebo n = 89, gesamt n = 274 b) nicht angegeben c) Citalopram 20 mg n = 88, Citalopram 40 mg n = 97, Placebo n = 89, gesamt n = 274 (ITT Population); [Citalopram 20 mg n = 64, Citalopram 40 mg n = 77, Placebo n = 67, gesamt n = 208 (Wirksamkeits-Population)]</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><i>Citalopram 20 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 23) (n = 7 unerwünschte Wirkung, n = 4 Mangel an Wirksamkeit, n = 6 unerwünschte Wirkung und Mangel an Wirksamkeit, n = 0 Recovery, n = 6 nicht compliant).</p> <p><i>Citalopram 40 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 23) (n = 9 unerwünschte Wirkung, n = 7 Mangel an Wirksamkeit, n = 2 unerwünschte Wirkung und Mangel an Wirksamkeit, n = 1 Recovery, n = 4 nicht compliant).</p> <p><i>Placebo:</i> Behandlung abgebrochen (n = 21)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(n = 7 unerwünschte Wirkung, n = 4 Mangel an Wirksamkeit, n = 1 unerwünschte Wirkung und Mangel an Wirksamkeit, n = 0 Recovery, n = 9 nicht compliant)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitraum der Studienaufnahme: nicht angegeben. Zeitraum der Nachbeobachtung: nicht angegeben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nein
a: nach CONSORT 2010.		

Patientenfluss im Flow-Chart gemäß CONSORT (Studie 89306)

Wirksamkeits-Population: alle randomisierten Patienten, außer denjenigen Patienten, die MDE gemäß DSM-III-R-Kriterien, Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Wochen und MADRS Gesamtwert ≥ 22 bei Studieneintritt und Baseline nicht erfüllten, oder die nach 2-wöchiger

doppelblinder Behandlung nicht mindestens einmal beurteilt wurden, oder deren Baseline-MADRS Gesamtwert ≥ 20 % Verbesserung im Vergleich zu Screening aufwies

Tabelle 4-413 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **29060/785**

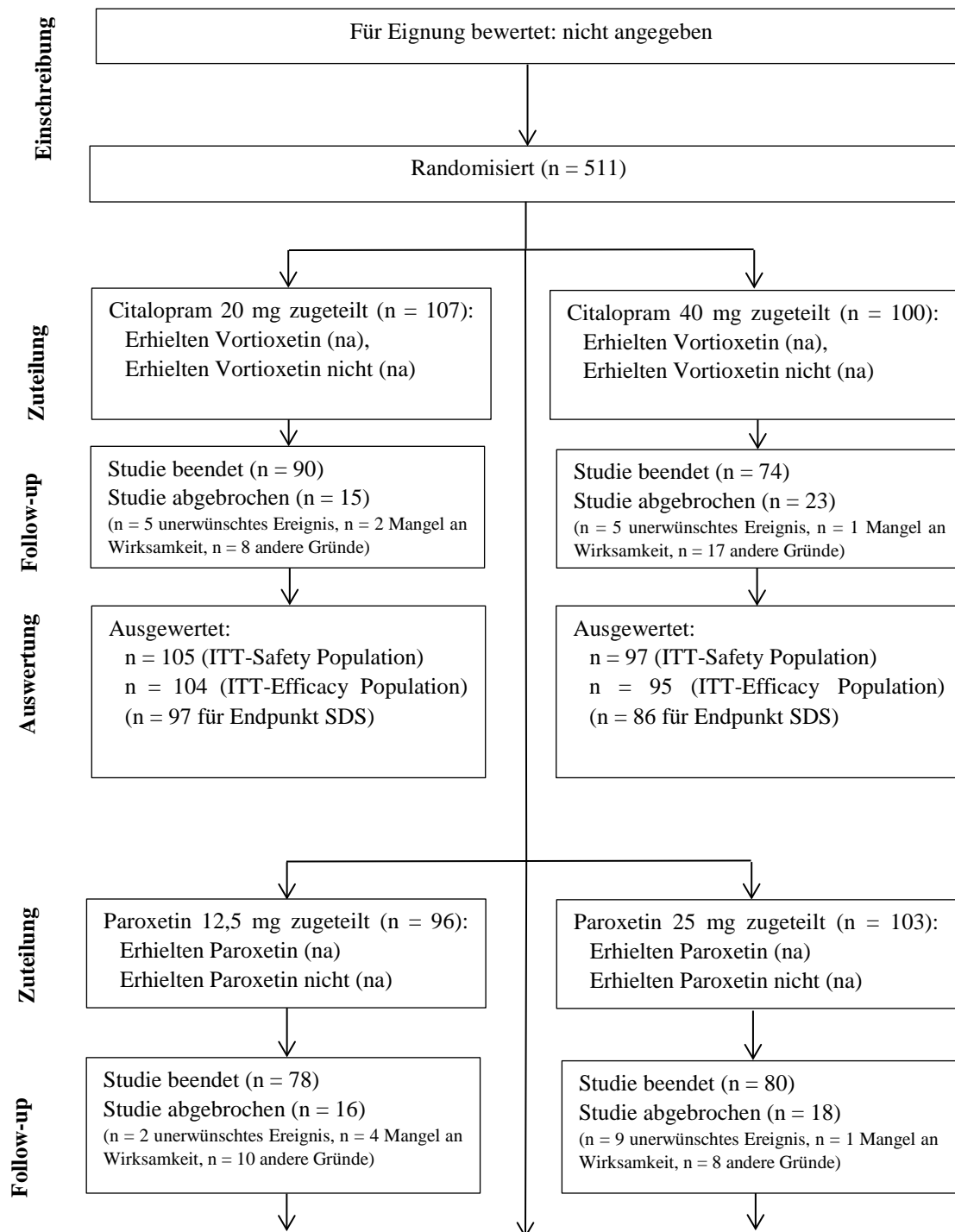
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Studienziel: Vergleich der Wirksamkeit von 25 mg Paroxetin (Formulierung mit kontrollierter Freisetzung) mit Placebo und von 12,5 mg Paroxetin (kontrollierte Freisetzung) mit Placebo bei Behandlung der MDD mit Angst.</p> <p>Sekundäre Studienziele: Vergleich der Wirksamkeit von 20 mg und 40 mg Citalopram mit Placebo; Bestimmung des Verhältnisses von Dosierung und Wirksamkeit von Paroxetin (kontrollierte Freisetzung) und Citalopram; Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von Paroxetin (kontrollierte Freisetzung) und Citalopram bei Behandlung der MDD mit Angst</p>
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nein
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: MDD gemäß DSM-IV, Männer oder Frauen im Alter ≥ 18 Jahre und ≤ 65 Jahre, MADRS Gesamtwert ≥ 20 und HAMA ≥ 17 (bei Screening und Baseline), weitere Einschlusskriterien siehe Studienbericht.</p> <p>Ausschlusskriterien: Patienten, die andere psychotrope Substanzen eingenommen hatten, mussten diese vor Baseline abgesetzt haben; Mindestabsetzdauer war 5 Halbwertszeiten für Hyponotika, Benzodiazepine, alle anderen Sedativa, tricyclische Antidepressiva, selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer außer Fluoxetin, Lithium und orale Neuroleptika, oder pflanzliche psychoaktive Medikationen (z.B. Johanniskraut), 4 Wochen für Fluoxetin und Monoaminoxidasehemmer, und 12 Wochen für Depotneuroleptika. Patienten mit Schizophrenie und schizoaffektiver Erkrankung in der Vorgeschichte; Patienten mit gegenwärtiger (oder innerhalb von 6 Monaten vor Screening</p>

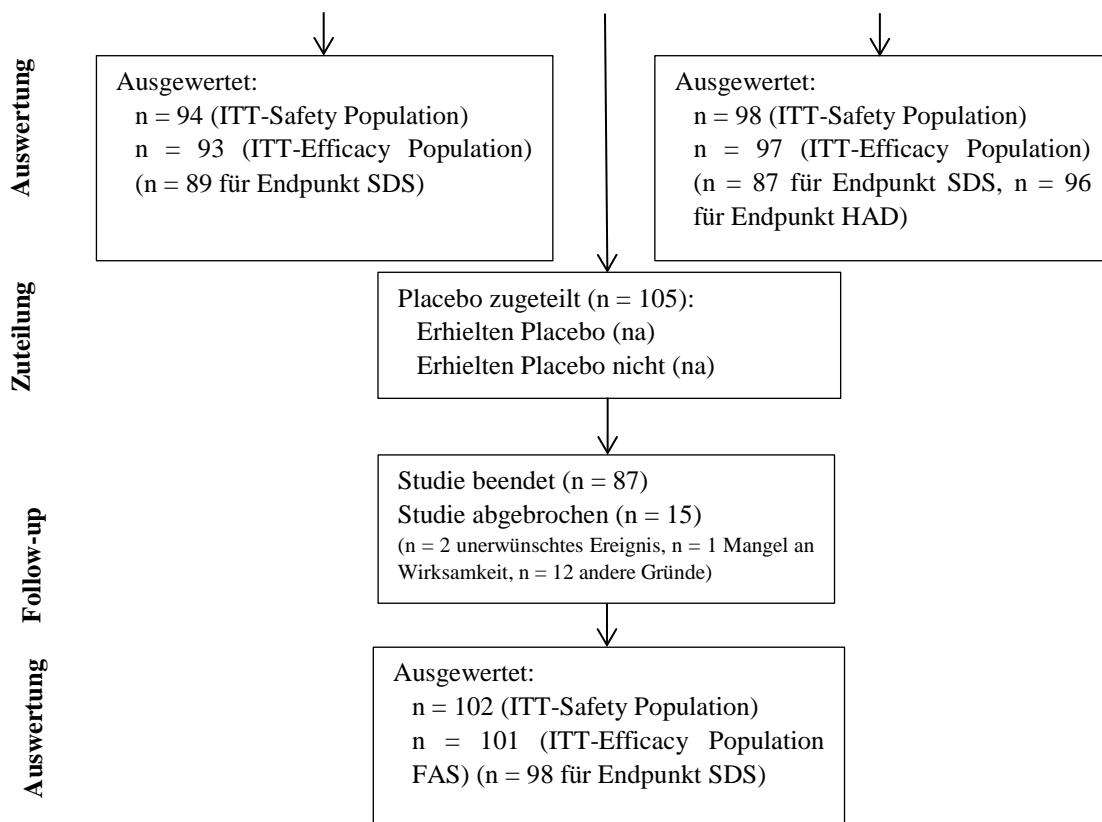
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		aufgetretener) Achse I Angsterkrankung oder Achse I affektiver Erkrankung außer MDD; Patienten mit gegenwärtigem Mord- oder Selbstmordgedanken nach Meinung des Untersuchenden; Patienten mit jeglicher medizinischen Erkrankung oder Zustand, die nach Meinung des Untersuchenden eine Gabe von Paroxetin (kontrollierte Freisetzung) oder Citalopram verhindert; Patienten mit jeglicher Art von Psychotherapie; weitere Ausschlusskriterien siehe Studienbericht
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Nicht angegeben 40 Studienzentren in USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Citalopram 20 mg/Tag:</u> Citalopram 10 mg/Tag in Woche 1, 20 mg/Tag in Wochen 2 - 6.</p> <p><u>Citalopram 40 mg/Tag:</u> Citalopram 10 mg/Tag in Woche 1, 20 mg/Tag in Wochen 2, 30 mg/Tag in Wochen 3, 40 mg/Tag in Wochen 4-6.</p> <p><u>Paroxetin (kontrollierte Freisetzung) 12,5 mg/Tag.</u></p> <p><u>Paroxetin (kontrollierte Freisetzung) 25 mg/Tag:</u> Paroxetin (kontrollierte Freisetzung) 12,5 mg/Tag in Woche 1, Paroxetin (kontrollierte Freisetzung) 25 mg/Tag in Wochen 2 - 6.</p> <p><u>(Jeweils 1 Tablette formuliert in einer Kapsel täglich).</u></p> <p><u>Placebo: 1 Kapsel/Tag</u></p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium: MADRS-Ansprechrage in Woche 6 (LOCF) ($\geq 50\%$ Reduktion des MADRS Gesamtwertes von Baseline).</p> <p>Sekundäre Zielkriterien: mittlere Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline (nach 6 Wochen Behandlung = Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik), Rate der Patienten mit positivem Ansprechen (Wert 1 oder 2) CGI-I, mittlere Änderung des CGI-S von Baseline, mittlere Änderung des HAMA Gesamtwertes von Baseline, mittlere Änderung des HAD Gesamtwertes von Baseline, mittlere Änderung der HAD Angst- und Depressions-Subskalen von Baseline, mittlere Änderung des SDS Gesamtwertes von Baseline;</p> <p>ergänzend untersucht: unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate UEs, einzelne UEs), Gesamtrate schwerwiegender UEs, Gesamtrate Studienabbrüche und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienabbruchrate aufgrund UEs. (MADRS = Montgomery-Asperg Rating Scale; HAMD = Hamilton Depression Scale; CGI = Clinical Global Impression; HAMA = Hamilton Anxiety Scale; HAD = Hospital Anxiety and Depression Scale; SDS = Sheehan Disability Scale). Erhebungszeitpunkte: Woche 6, weitere nicht angegeben
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nein
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht angegeben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalysen oder vorzeitigen Studienabbruch berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht angegeben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht angegeben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Placebo-Kapseln und die Kapseln der aktiven Studienmedikation hatten ein identisches Aussehen. Keine weiteren Angaben. Durchführung der Zuteilung nicht angegeben
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung des Randomisierungs-codes nicht angegeben. Aufnahme in die Studie: nicht angegeben; Zuteilung zur Gruppe: nicht angegeben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie; keinen weiteren Abgaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo-Kapseln und die Kapseln der aktiven Studienmedikation hatten ein identisches Aussehen
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Das primäre Datenset waren LOCF Daten in Woche 6. Der erste geplante primäre Vergleich von Paroxetin 25 mg (kontrollierte Freisetzung) mit Placebo wurde anhand Signifikanzniveau 0,05 getestet. Falls signifikant, wurde der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zweite geplante primäre Vergleich von Paroxetin 12,5 mg (kontrollierte Freisetzung) mit Placebo mittels 2-seitiger Hypothese anhand Typ 1 Fehlerrate von 0,05 durchgeführt; falls nicht signifikant, wurde keine weitere Testung durchgeführt. Hauptwirkungen im Modell wurden anhand 5 % Signifikanzniveau durchgeführt. Das primäre Maß um Wirksamkeit festzustellen (d.h. Anteil der Patienten mit MADRS Ansprechen) und andere binäre Wirksamkeitsvariablen wurden mittels logistischer Analyse auf Behandlung und Region untersucht. Kontinuierliche Wirksamkeitsvariablen wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) Modellen auf Effekte aus Behandlung und Region untersucht
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nein
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Paroxetin 12,5 mg (kontrollierte Freisetzung) n = 96, Paroxetin 25 mg (kontrollierte Freisetzung) n = 103, Citalopram 20 mg n = 107, Citalopram 40 mg n = 100, Placebo n = 105, gesamt n = 511 b) nicht angegeben c) Paroxetin 12,5 mg (kontrollierte Freisetzung) n = 93, Paroxetin 25 mg (kontrollierte Freisetzung) n = 97, Citalopram 20 mg n = 104, Citalopram 40 mg n = 95, Placebo n = 101, gesamt n = 490 (ITT-Efficacy Population)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<i>Paroxetin 12,5 mg (kontrollierte Freisetzung):</i> Behandlung abgebrochen (n = 16) (n = 2 unerwünschte Ereignisse, n = 4 Mangel an Wirksamkeit, n = 10 andere Gründe). <i>Paroxetin 25 mg (kontrollierte Freisetzung):</i> Behandlung abgebrochen (n = 18) (n = 9 unerwünschte Ereignisse, n = 1 Mangel an Wirksamkeit, n = 8 andere Gründe). <i>Citalopram 20 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 15) (n = 5 unerwünschte Ereignisse, n = 2 Mangel an Wirksamkeit, n = 8 andere Gründe). <i>Citalopram 40 mg:</i> Behandlung abgebrochen (n = 23) (n = 5 unerwünschte Ereignisse, n = 1 Mangel an Wirksamkeit, n = 17 andere Gründe).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Placebo:</i> Behandlung abgebrochen (n = 15) (n = 2 unerwünschte Ereignisse, n = 1 Mangel an Wirksamkeit, n = 12 andere Gründe)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitraum der Studienaufnahme: nicht angegeben. Nachbeobachtung: nicht angegeben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nein
a: nach CONSORT 2010.		

Patientenfluss im Flow-Chart gemäß CONSORT (Studie 29060/785)



na = nicht angegeben

ITT-Safety Population: Definition nicht angegeben.

ITT-Efficacy Population: alle Patienten, die randomisiert der doppelblinden Studienmedikation zugeordnet wurden und die mindestens 1 validen Messwert nach Baseline für die Bestimmung der Wirksamkeit ergaben

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-414 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **303****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR: A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 versus placebo in acute treatment of adults with major depressive disorder. Takeda 12-Nov-2009 (Takeda 2009)	303

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Für die Randomisierung der Studienteilnehmer und die Zuteilung der Studienmedikation wurde ein zentrales, interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System genutzt

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Mitarbeiter oder Beauftragte des Takeda Global Research and Development Center Inc. erstellten den Randomisierungsplan. Blockrandomisierung mittels zentrales, interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System, demgemäß Untersuchende oder Beauftragte/r die Patienten randomisiert den Behandlungsgruppen zuteilten

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Patienten verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-System durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen verblindet

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik **(Veränderung des HAMD₂₄ Gesamtwertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 600 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 578). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (3,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des HAMD₁₇ Gesamtwertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 600 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 578). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (3,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Bestimmung der Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 600 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 578). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (3,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Ansprechrate
(HAMD₂₄ Ansprechrate in Woche 6)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 600 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 578). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (3,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Ansprechrate
(MADRS Ansprechrate in Woche 6)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 600 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 578). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (3,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Remissionsrate
(HAMD₁₇ Remissionsrate in Woche 6)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 600 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 578). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (3,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Remissionsrate
(MADRS Remissionsrate in Woche 6)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 600 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 578). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (3,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung des Allgemeinzustandes
(Bestimmung des CGI-I nach 6 Wochen Behandlung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 600 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 578). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (3,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten
(Veränderung des HAMD Einzelsymptoms 8 von Baseline nach 6 Wochen Behandlung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 600 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 578). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (3,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten
(Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 6 Wochen Behandlung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 600 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 578). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (3,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Studienabbrüche

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der ITT Population (n = 600)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 600 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 597). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,5 %) und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 600 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 597). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,5 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 600 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 597). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,5 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Einzelne Unerwünschte Ereignisse (Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen, Asthenie)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 600 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 597). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,5 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Tabelle 4-415 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **304****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR: A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, active-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of 2 doses of Lu AA21004 in acute treatment of adults with major depressive disorder. Takeda 27-Aug-2010 (Takeda 2010a)	304

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Für die Randomisierung der Studienteilnehmer und die Zuteilung der Studienmedikation wurde ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System genutzt

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Mitarbeiter oder Beauftragte des Takeda Global Research and Development Center Inc. erstellten den Randomisierungsplan. Blockrandomisierung mittels zentrales, interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System. Untersuchende Person oder Beauftragte/r erhielten zum Zeitpunkt der Zuteilung des Patienten zur Studie eine eindeutige Identifizierungsnummer für den Patienten, anhand welcher der Patient der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet wurde

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-System durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Patienten verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetin, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der behandelnden und weiterbehandelnden Personen wird daher als unklar eingeschätzt.

Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen.

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie; die Patienten waren verblindet. Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der behandelnden Personen wird daher als unklar eingeschätzt.

Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde.

Die Berichterstattung wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene wird als niedrig eingestuft

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik (Veränderung des HAMD₂₄ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.

Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt,

dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 611 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 597). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,3 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.
Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde.
Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des HAMD₁₇ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.
Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 611 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 597). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,3 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

 niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.

Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde.

Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Bestimmung der Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.

Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 611 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 597). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,3 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.
Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde.
Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

**Endpunkt: Ansprechrate
(HAMD₂₄ Ansprechrate in Woche 8)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.
Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 611 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 597). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,3 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetin, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.
Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde.
Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

**Endpunkt: Ansprechrate
(MADRS Ansprechrate in Woche 8)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.
Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 611 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 597). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,3 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.

Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde.

Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

Endpunkt: Remissionsrate
(HAMD₁₇ Remissionsrate in Woche 8)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.

Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 611 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 597). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,3 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
 Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.
 Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde.
 Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

**Endpunkt: Remissionsrate
(MADRS Remissionsrate in Woche 8)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
 Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.
 Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 611 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 597). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,3 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Ergebnisteil der Studie (Tabelle 11.c) wurden die Werte der OC Population angegeben, obwohl in der Tabelle Werte der LOCF Population eingetragen werden müssten. Dieser Fehler ändert die Gesamtaussage (kein signifikanter Effekt im Vergleich zu Placebo) nicht. Das Ergebnis für die LOCF Population ist im Tabellenanhang der Studie enthalten

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.
Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde.
Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

**Endpunkt: Veränderung des Allgemeinzustandes
(Bestimmung des CGI-I nach 8 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.
Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 611 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 597). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,3 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.

Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde.

Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten
(Veränderung des HAMD Einzelsymptoms 8 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.

Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 611 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 597). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,3 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt. Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten (Bestimmung der Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline bis nach 8 Wochen Behandlung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt. Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 611 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 597). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,3 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetin, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.
Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde.
Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

Endpunkt: Gesamtrate Studienabbrüche**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.
Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte anhand ITT Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n =

12 Duloxetin, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.

Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde.

Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

Endpunkt: Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetin, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.

Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 611 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 603). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (1,3 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.
Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde.
Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.
Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 611 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 603). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (1,3 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.
Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde.
Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

Endpunkt: Gesamrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.
Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 611 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 603). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (1,3 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher

als unklar eingeschätzt.

Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde.

Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

Endpunkt: Einzelne Unerwünschte Ereignisse

(Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen, Asthenie)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.

Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 611 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 603). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (1.3 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

Aufgrund eines Fehlers im Labelling während der Ausschleichphase ist es möglich, dass die untersuchenden Personen bei 66 Patienten (n = 17 Vortioxetin 2,5 mg, n = 15 Vortioxetin 5 mg, n = 12 Duloxetine, n = 22 Placebo) entblindet wurden. Die Verblindung der Endpunkterheber wird daher als unklar eingeschätzt.

Deshalb wurden 51 Patienten mehr in die Studie aufgenommen, als ursprünglich vorgesehen, und die Daten aller betroffenen Patienten wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen. Die primäre Analyse wurde sowohl mit der gesamten FAS Population durchgeführt als auch zusätzlich mit der FAS Population ohne die betroffenen 66 Patienten. Es wird eingeschätzt, dass die Integrität der Studie durch diese Maßnahmen beibehalten wurde.

Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

Tabelle 4-416 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **305****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR: A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of 3 doses of Lu AA21004 in acute treatment of adults with major depressive disorder. Takeda 14-Jun-2010 (Takeda 2010b)	305

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Für die Randomisierung der Studienteilnehmer und die Zuteilung der Studienmedikation wurde ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System genutzt

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Mitarbeiter des Takeda Global Research and Development Center Inc. erstellten den Randomisierungsplan. Blockrandomisierung mittels interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System, demgemäß Untersuchende oder Beauftragte/r die Patienten randomisiert den Behandlungsgruppen zuteilten

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r erhielten zum Zeitpunkt der Zuteilung des Patienten zur Studie und des Behandlungsstarts eine eindeutige Identifizierungsnummer für den Patienten, anhand welcher der Patient der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet wurde. Dadurch waren die Patienten verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r erhielten zum Zeitpunkt der Zuteilung des Patienten zur Studie und des Behandlungsstarts eine eindeutige Identifizierungsnummer für den Patienten, anhand welcher der Patient der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet wurde. Dadurch waren die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen verblindet

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des HAMD₂₄ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r erhielten zum Zeitpunkt der Zuteilung des Patienten zur Studie und des Behandlungsstarts eine eindeutige Identifizierungsnummer für den Patienten, anhand welcher der Patient der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet wurde. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 560 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 556). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des HAMD₁₇ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r erhielten zum Zeitpunkt der Zuteilung des Patienten zur Studie und des Behandlungsstarts eine eindeutige Identifizierungsnummer für den Patienten, anhand welcher der Patient der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet wurde. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 560 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 556). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r erhielten zum Zeitpunkt der Zuteilung des Patienten zur Studie und des Behandlungsstarts eine eindeutige Identifizierungsnummer für den Patienten, anhand welcher der Patient der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet wurde. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 560 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 556). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Ansprechrate
(HAMD₂₄ Ansprechrate in Woche 8)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r erhielten zum Zeitpunkt der Zuteilung des Patienten zur Studie und des Behandlungsstarts eine eindeutige Identifizierungsnummer für den Patienten, anhand welcher der Patient der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet wurde. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 560 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 556). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Ansprechrates
(MADRS Ansprechrates in Woche 8)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r erhielten zum Zeitpunkt der Zuteilung des Patienten zur Studie und des Behandlungsstarts eine eindeutige Identifizierungsnummer für den Patienten, anhand welcher der Patient der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet wurde. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 560 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 556). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Remissionsrate
(HAMD₁₇ Remissionsrate in Woche 8)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r erhielten zum Zeitpunkt der Zuteilung des Patienten zur Studie und des Behandlungsstarts eine eindeutige Identifizierungsnummer für den Patienten, anhand welcher der Patient der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet wurde. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 560 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 556). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Remissionsrate
(MADRS Remissionsrate in Woche 8)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r erhielten zum Zeitpunkt der Zuteilung des Patienten zur Studie und des Behandlungsstarts eine eindeutige Identifizierungsnummer für den Patienten, anhand welcher der Patient der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet wurde. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 560 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 556). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung des Allgemeinzustandes
(Bestimmung des CGI-I nach 8 Wochen Behandlung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r erhielten zum Zeitpunkt der Zuteilung des Patienten zur Studie und des Behandlungsstarts eine eindeutige Identifizierungsnummer für den Patienten, anhand welcher der Patient der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet wurde. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 560 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 556). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten
(Veränderung des HAMD Einzelsymptoms 8 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r erhielten zum Zeitpunkt der Zuteilung des Patienten zur Studie und des Behandlungsstarts eine eindeutige Identifizierungsnummer für den Patienten, anhand welcher der Patient der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet wurde. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 560 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 556). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten
(Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r erhielten zum Zeitpunkt der Zuteilung des Patienten zur Studie und des Behandlungsstarts eine eindeutige Identifizierungsnummer für den Patienten, anhand welcher der Patient der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet wurde. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 560 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 556). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Studienabbrüche**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r erhielten zum Zeitpunkt der Zuteilung des Patienten zur Studie und des Behandlungsstarts eine eindeutige Identifizierungsnummer für den Patienten, anhand welcher der Patient der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet wurde. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 560 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der ITT Population

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r erhielten zum Zeitpunkt der Zuteilung des Patienten zur Studie und des Behandlungsstarts eine eindeutige Identifizierungsnummer für den Patienten, anhand welcher der Patient der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet wurde. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 560 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 559). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,2 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r erhielten zum Zeitpunkt der Zuteilung des Patienten zur Studie und des Behandlungsstarts eine eindeutige Identifizierungsnummer für den Patienten, anhand welcher der Patient der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet wurde. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 560 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 559). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,2 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Scherwiegender Unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r erhielten zum Zeitpunkt der Zuteilung des Patienten zur Studie und des Behandlungsstarts eine eindeutige Identifizierungsnummer für den Patienten, anhand welcher der Patient der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet wurde. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 560 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 559). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,2 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Einzelne Unerwünschte Ereignisse (Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen, Asthenie)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r erhielten zum Zeitpunkt der Zuteilung des Patienten zur Studie und des Behandlungsstarts eine eindeutige Identifizierungsnummer für den Patienten, anhand welcher der Patient der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet wurde. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 560 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 559). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,2 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Tabelle 4-417 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **315****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR: A phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of 2 doses (15 and 20 mg) of Lu AA21004 in acute treatment of adults with major depressive disorder. Takeda 01-Aug-2012 (Takeda 2012a)	315

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Für die Randomisierung der Studienteilnehmer und die Zuteilung der Studienmedikation wurde ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System genutzt

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Erstellung der Randomisierungsliste: nicht explizit angegeben (vermutlich Mitarbeiter des Takeda Global Reserach & Development Center). Blockrandomisierung, Stratifizierung gemäß des sexuellen Funktionsstatus des Patienten (normal oder nicht normal, anhand Basis-ASEX-Werten ermittelt), innerhalb jedes Stratum wurde die Randomisierung der Patienten im Studienzentrum in die Behandlungen anhand on-demand Randmisierungsliste für das jeweilige Studienzentrum ausgeglichen

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Die Patienten waren dadurch verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen waren dadurch verblindet

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik**
(Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Die Endpunkterheber waren dadurch verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 614 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 591). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (3,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Ansprechraterate
(MADRS Ansprechraterate in Woche 8)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Die Endpunkterheber waren dadurch verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 614 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 591). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der

Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (3,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Remissionsrate
(MADRS Remissionsrate in Woche 8)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Die Endpunkterheber waren dadurch verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 614 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 591). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (3,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung des Allgemeinzustandes
(Bestimmung des CGI-I nach 8 Wochen Behandlung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Die Endpunkterheber waren dadurch verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 614 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 591). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (3,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten
(Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer

des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten.
Die Endpunkterheber waren dadurch verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 614 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 591). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (3,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Studienabbrüche

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten ein interaktives, durch Stimme

aktiviertes Antwort-System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Die Endpunkterheber waren dadurch verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 614 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der ITT Population

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten ein interaktives, durch Stimme

aktiviertes Antwort-System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Die Endpunkterheber waren dadurch verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 614 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 610). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Die Endpunkterheber waren dadurch verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 614 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 610). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Die Endpunkterheber waren dadurch verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 614 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 610). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Einzelne Unerwünschte Ereignisse**(Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen, Asthenie)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Die Endpunkterheber waren dadurch verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 614 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 610). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Tabelle 4-418 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **316****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR: A phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of 2 doses (10 and 20 mg) of Lu AA21004 in acute treatment of adults with major depressive disorder. Takeda 27-Jun-2012 (Takeda 2012b)	316

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Für die Randomisierung der Studienteilnehmer und die Zuteilung der Studienmedikation wurde ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System genutzt

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Erstellung der Randomisierungsliste: nicht explizit angegeben (vermutlich Mitarbeiter des Takeda Global Reserach & Development Center). Blockrandomisierung, Stratifizierung gemäß des sexuellen Funktionsstatus des Patienten (normal oder nicht normal, anhand Basis-ASEX-Werten ermittelt), innerhalb jedes Stratum wurde die Randomisierung der Patienten im Studienzentrum in die Behandlungen anhand on-demand Randmisierungsliste für das jeweilige Studienzentrum ausgeglichen

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline, um den Patienten zu randomisieren, bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Dadurch waren die Patienten verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline, um den Patienten zu randomisieren, bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Dadurch waren die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen verblindet

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik**
(Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline, um den Patienten zu randomisieren, bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 462 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 457). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (1,1 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Ansprechrate
(MADRS Ansprechrate in Woche 8)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline, um den Patienten zu randomisieren, bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 462 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 457). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (1,1 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Remissionsrate (MADRS Remissionsrate in Woche 8)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline, um den Patienten zu randomisieren, bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 462 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 457). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (1,1 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung des Allgemeinzustandes
(Bestimmung des CGI-I nach 8 Wochen Behandlung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline, um den Patienten zu randomisieren, bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 462 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 457). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (1,1 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten
(Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des

Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline, um den Patienten zu randomisieren, bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 462 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 457). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (1,1 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Studienabbrüche

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline, um den Patienten zu randomisieren, bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 462 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der ITT Population

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline, um den Patienten zu randomisieren, bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 462 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 462). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline, um den Patienten zu randomisieren, bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 462 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 462). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline, um den Patienten zu randomisieren, bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 462 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 462). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Einzelne Unerwünschte Ereignisse**(Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen, Asthenie)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System zum Zeitpunkt des Screening, um die Studiennummer des Patienten zu erhalten. Untersuchende Person oder Beauftragte/r kontaktierten dieses System bei Baseline, um den Patienten zu randomisieren, bzw. zu Zeitpunkten der Ausgabe der Medikation, um anhand Studiennummer des Patienten die Nummer der Studienmedikation bzw. die Studienmedikation zu erhalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 462 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 462). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Tabelle 4-419 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **317****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR: A phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of 2 doses (10 and 15 mg) of Lu AA21004 in acute treatment of adults with major depressive disorder. Takeda 30-Aug-2012 (Takeda 2012c)	317

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Für die Randomisierung der Studienteilnehmer und die Zuteilung der Studienmedikation wurde ein interaktives, durch Stimme aktiviertes Antwort-System genutzt

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Erstellung der Randomisierungsliste: nicht explizit angegeben (vermutlich Mitarbeiter des Takeda Global Reserach & Development Center). Blockrandomisierung, Stratifizierung gemäß des sexuellen Funktionsstatus des Patienten (normal oder nicht normal, anhand Basis-ASEX-Werten ermittelt), innerhalb jedes Stratum wurde die Randomisierung der Patienten im Studienzentrum in die Behandlungen anhand on-demand Randmisierungsliste für das jeweilige Studienzentrum ausgeglichen

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Patienten verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen verblindet

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 469 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 434). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit > 5 % (7,46 %). In Übereinstimmung mit CPMP/ICH/363/96 (Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials) wurden 26 Patienten eines Studienzentrums (Zentrum 7070) aufgrund von GCP Verstößen (einschließlich potentieller Fälschung von Originaldaten) nicht für Wirksamkeitsanalysen herangezogen. Dieser Sachverhalt erklärt und berechtigt den großen Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population (inklusive dieser 26 Patienten hätte der Nichtberücksichtigungsanteil 1,92 % betragen)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. In Übereinstimmung mit CPMP/ICH/363/96 (Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials) wurden 26 Patienten eines Studienzentrums (Zentrum 7070) aufgrund von GCP Verstößen (einschließlich potentieller Fälschung von Originaldaten) nicht für Wirksamkeitsanalysen herangezogen. Dieser Sachverhalt erklärt und berechtigt den großen Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist daher adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Ansprechrate
(MADR5 Ansprechrate in Woche 8)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 469 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 434). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit > 5 % (7,46 %).

In Übereinstimmung mit CPMP/ICH/363/96 (Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials) wurden 26 Patienten eines Studienzentrums (Zentrum 7070) aufgrund von GCP Verstößen (einschließlich potentieller Fälschung von Originaldaten) nicht für Wirksamkeitsanalysen herangezogen. Dieser Sachverhalt erklärt und berechtigt den großen Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population (inklusive dieser 26 Patienten hätte der Nichtberücksichtigungsanteil 1,92 % betragen)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. In Übereinstimmung mit CPMP/ICH/363/96 (Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials) wurden 26 Patienten eines Studienzentrums (Zentrum 7070) aufgrund von GCP Verstößen (einschließlich potentieller Fälschung von Originaldaten) nicht für Wirksamkeitsanalysen herangezogen. Dieser Sachverhalt erklärt und berechtigt den großen Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist daher adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Remissionsrate (MADRS Remissionsrate in Woche 8)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 469 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 434). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit > 5 % (7,46 %). In Übereinstimmung mit CPMP/ICH/363/96 (Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials) wurden 26 Patienten eines Studienzentrums (Zentrum 7070) aufgrund von GCP Verstößen (einschließlich potentieller Fälschung von Originaldaten) nicht für Wirksamkeitsanalysen herangezogen. Dieser Sachverhalt erklärt und berechtigt den großen Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population (inklusive dieser 26 Patienten hätte der Nichtberücksichtigungsanteil 1,92 % betragen)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. In Übereinstimmung mit CPMP/ICH/363/96 (Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials) wurden 26 Patienten eines Studienzentrums (Zentrum 7070) aufgrund von GCP Verstößen (einschließlich potentieller Fälschung von Originaldaten) nicht für Wirksamkeitsanalysen herangezogen. Dieser Sachverhalt erklärt und berechtigt den großen Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist daher adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Veränderung des Allgemeinzustandes
(Bestimmung des CGI-I nach 8 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 469 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 434). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit > 5 % (7,46 %). In Übereinstimmung mit CPMP/ICH/363/96 (Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials) wurden 26 Patienten eines Studienzentrums (Zentrum 7070) aufgrund von GCP Verstößen (einschließlich potentieller Fälschung von Originaldaten) nicht für Wirksamkeitsanalysen herangezogen. Dieser Sachverhalt erklärt und berechtigt den großen Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population (inklusive dieser 26 Patienten hätte der Nichtberücksichtigungsanteil 1,92 % betragen)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. In Übereinstimmung mit CPMP/ICH/363/96 (Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials) wurden 26 Patienten eines Studienzentrums (Zentrum 7070) aufgrund von GCP Verstößen (einschließlich potentieller Fälschung von Originaldaten) nicht für Wirksamkeitsanalysen herangezogen. Dieser Sachverhalt erklärt und berechtigt den großen Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist daher adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten
(Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 469 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF, n = 434). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit > 5 % (7,46 %).
In Übereinstimmung mit CPMP/ICH/363/96 (Note for guidance on Statistical Principles for Clinical Trials) wurden 26 Patienten eines Studienzentrums (Zentrum 7070) aufgrund von GCP Verstößen (einschließlich potentieller Fälschung von Originaldaten) nicht für Wirksamkeitsanalysen herangezogen. Dieser Sachverhalt erklärt und berechtigt den großen Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population (inklusive dieser 26 Patienten hätte der Nichtberücksichtigungsanteil 1,92 % betragen)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. In Übereinstimmung mit CPMP/ICH/363/96 (Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials) wurden 26 Patienten eines Studienzentrums (Zentrum 7070) aufgrund von GCP Verstößen (einschließlich potentieller Fälschung von Originaldaten) nicht für Wirksamkeitsanalysen herangezogen. Dieser Sachverhalt erklärt und berechtigt den großen Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist daher adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Studienabbrüche**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 469 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der ITT Population

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 469 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 465). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,85 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 469 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 465). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,85 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Scherwiegender Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 469 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 465). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,85 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Einzelne Unerwünschte Ereignisse**(Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen, Asthenie)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer eindeutigen Identifizierungsnummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 469 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 465). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,85 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Tabelle 4-420 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **11492A****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR: Double-blind, randomized, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of two fixed dosages of a novel antidepressive compound to that of placebo in patients with major depressive disorder. H. Lundbeck A/S 07-Oct-2008 (Lundbeck 2008)	11492A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Erstellung der Randomisierungs-codes mittels Computer durch H. Lundbeck A/S.
Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den
Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Erstellung der Randomisierungs-codes mittels Computer durch H. Lundbeck A/S.
Die Randomisierung wurde als Blockrandomisierung in Blöcken von 4
vorgenommen. Die 4-stellige Randomisierungsnummer wurde fortlaufend zugeteilt,
beginnend mit der niedrigsten verfügbaren Zahl

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Kodierung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten, wovon je 1 Exemplar bei H. Lundbeck A/S bzw. beim Untersuchenden oder Pharmazeut aufbewahrt wurde. Der Randomisierungscode wurde für 1 Patient versehentlich gebrochen; dieser Patient vollendete die Studie jedoch zuvor und wurde daher nicht aus der Studie ausgeschlossen.

Weder Untersuchende, noch jedwede Person, die direkt im Studienzentrum oder beim Sponsor mit der Studie befasst war, hatten vor dem Blinded-Data-Review Meeting davon Kenntnis welche Behandlung die Patienten erhalten hatten

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Jeder Patient erhielt zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs eine Screeningnummer. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscodes zugeteilt. Dadurch waren die Patienten verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Jeder Patient erhielt zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs eine Screeningnummer. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscodes zugeteilt. Weder Untersuchende, noch jedwede Person, die direkt im Studienzentrum oder beim Sponsor mit der Studie befasst war, hatten vor dem Blinded-Data-Review Meeting davon Kenntnis welche Behandlung die Patienten erhalten hatten. Dadurch waren die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen verblindet

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik (Veränderung des HAMD₂₄ Gesamtwertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Jeder Patient erhielt zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs eine Screeningnummer. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscode zugeteilt. Weder Untersuchende, noch jedwede Person, die direkt im Studienzentrum oder beim Sponsor mit der Studie befasst war, hatten vor dem Blinded-Data-Review Meeting davon Kenntnis welche Behandlung die Patienten erhalten hatten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 429 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 6, LOCF: n = 424). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 6 < 5 % (1,17 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des HAMD₁₇ Gesamtwertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Jeder Patient erhielt zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs eine Screeningnummer. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscode zugeteilt. Weder Untersuchende, noch jedwede Person, die direkt im Studienzentrum oder beim Sponsor mit der Studie befasst war, hatten vor dem Blinded-Data-Review Meeting davon Kenntnis welche Behandlung die Patienten erhalten hatten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die

ITT Population betrug 429 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 6, LOCF: n = 424). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 6 < 5 % (1,17 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse der ANCOVA, LOCF-Analyse sind im Bericht angegeben, nicht jedoch die Ergebnisse der MMRM, OC-Analyse. Da die ANCOVA, LOCF-Analyse die primäre Analyse ist, wird die Berichterstattung dennoch als ergebnisunabhängig eingestuft

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik (Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Jeder Patient erhielt zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs eine Screeningnummer. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Weder Untersuchende, noch jedwede Person, die direkt im Studienzentrum oder beim Sponsor mit der Studie befasst war, hatten vor dem Blinded-Data-Review Meeting davon Kenntnis welche Behandlung die Patienten erhalten hatten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 429 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 6, LOCF: n = 425). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 6 < 5 % (0,93 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Ansprechrates (HAMD₂₄ Ansprechrates in Woche 6) (post-hoc durchgeführte Auswertung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Jeder Patient erhielt zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs eine Screeningnummer. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Weder Untersuchende, noch jedwede Person, die direkt im Studienzentrum oder beim Sponsor mit der Studie befasst war, hatten vor dem Blinded-Data-Review Meeting davon Kenntnis welche Behandlung die Patienten erhalten hatten.

Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 429 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF: n = 424). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt < 5 % (1,16 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Ansprechrates
(HAMD₁₇ Ansprechrates in Woche 6)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Jeder Patient erhielt zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs eine Screeningnummer. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Weder Untersuchende, noch jedwede Person, die direkt im Studienzentrum oder beim Sponsor mit der Studie befasst war, hatten vor dem Blinded-Data-Review Meeting davon Kenntnis welche Behandlung die Patienten erhalten hatten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 429 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF: n = 424). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt < 5 % (1,16 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Ansprechrates
(MADR's Ansprechrates in Woche 6)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Jeder Patient erhielt zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs eine Screeningnummer. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Weder Untersuchende, noch jedwede Person, die direkt im Studienzentrum oder beim Sponsor mit der Studie befasst war, hatten vor dem Blinded-Data-Review Meeting davon Kenntnis welche Behandlung die Patienten erhalten hatten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 429 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF: n = 425). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt < 5 % (0,93 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt Remissionsrate
(HAMD₁₇ Remissionsrate in Woche 6)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Jeder Patient erhielt zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs eine Screeningnummer. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Weder Untersuchende, noch jedwede Person, die direkt im Studienzentrum oder beim Sponsor mit der Studie befasst war, hatten vor dem Blinded-Data-Review Meeting davon Kenntnis welche Behandlung die Patienten erhalten hatten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 429 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF: n = 425). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt < 5 % (0,93 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die

Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt Remissionsrate
(MADRS Remissionsrate in Woche 6)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Jeder Patient erhielt zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs eine Screeningnummer. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Weder Untersuchende, noch jedwede Person, die direkt im Studienzentrum oder beim Sponsor mit der Studie befasst war, hatten vor dem Blinded-Data-Review Meeting davon Kenntnis welche Behandlung die Patienten erhalten hatten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 429 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF: n = 425). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt < 5 % (0,93 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Veränderung des Allgemeinzustandes
(Bestimmung des GCI-I nach 6 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Jeder Patient erhielt zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs eine Screeningnummer. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscodes zugeteilt. Weder Untersuchende, noch jedwede Person, die direkt im Studienzentrum oder beim Sponsor mit der Studie befasst war, hatten vor dem Blinded-Data-Review Meeting davon Kenntnis welche Behandlung die Patienten erhalten hatten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 429 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 6, LOCF: n = 424). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 6 < 5 % (1,17 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten
(Veränderung des HAMD Einzelsymptoms 8 von Baseline nach 6 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Jeder Patient erhielt zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs eine Screeningnummer. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscodes zugeteilt. Weder Untersuchende, noch jedwede Person, die direkt im Studienzentrum oder beim Sponsor mit der Studie befasst war, hatten vor dem Blinded-Data-Review Meeting davon Kenntnis welche Behandlung die Patienten erhalten hatten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 429 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 6, LOCF: n = 424). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 6 < 5 % (1,17 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten
(Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 6 Wochen Behandlung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Jeder Patient erhielt zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs eine Screeningnummer. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscode zugeteilt. Weder Untersuchende, noch jedwede Person, die direkt im Studienzentrum oder beim Sponsor mit der Studie befasst war, hatten vor dem Blinded-Data-Review Meeting davon Kenntnis welche Behandlung die Patienten erhalten hatten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind in Woche 6 keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen (die ITT Population betrug 429 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 6, LOCF: n = 425). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt

damit in Woche 6 < 5 % (0,93 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Studienabbrüche**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Jeder Patient erhielt zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs eine Screeningnummer. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscode zugeteilt. Weder Untersuchende, noch jedwede Person, die direkt im Studienzentrum oder beim Sponsor mit der Studie befasst war, hatten vor dem Blinded-Data-Review Meeting davon Kenntnis welche Behandlung die Patienten erhalten hatten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 429 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Population, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben (Safety Population, n = 426). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung dieser Population versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,7 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Jeder Patient erhielt zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs eine Screeningnummer. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Weder Untersuchende, noch jedwede Person, die direkt im Studienzentrum oder beim Sponsor mit der Studie befasst war, hatten vor dem Blinded-Data-Review Meeting davon Kenntnis welche Behandlung die Patienten erhalten hatten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 429 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Population, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben (Safety Population, n = 426). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung dieser Population versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,7 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Jeder Patient erhielt zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs eine Screeningnummer. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Weder Untersuchende, noch jedwede Person, die direkt im Studienzentrum oder beim Sponsor mit der Studie befasst war, hatten vor dem Blinded-Data-Review Meeting davon Kenntnis welche Behandlung die Patienten erhalten hatten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 429 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Population, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben (Safety Population, n = 426). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Jeder Patient erhielt zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs eine Screeningnummer. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Weder Untersuchende, noch jedwede Person, die direkt im Studienzentrum oder beim Sponsor mit der Studie befasst war, hatten vor dem Blinded-Data-Review Meeting davon Kenntnis welche Behandlung die Patienten erhalten hatten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 429 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Population, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben (Safety Population, n = 426). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Einzelne Unerwünschte Ereignisse**(Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen, Asthenie)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Jeder Patient erhielt zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs eine Screeningnummer. Die

Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Weder Untersuchende, noch jedwede Person, die direkt im Studienzentrum oder beim Sponsor mit der Studie befasst war, hatten vor dem Blinded-Data-Review Meeting davon Kenntnis welche Behandlung die Patienten erhalten hatten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 429 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Population, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben (Safety Population, n = 426). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,7 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Tabelle 4-421 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **11984A****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR: A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study evaluating the efficacy and safety of three dosages of Lu AA21004, in acute treatment of major depressive disorder. H. Lundbeck A/S 21-May-2010 (Lundbeck 2010)	11984A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Erstellung der Randomisierungs-codes mittels Computer durch H. Lundbeck A/S.
Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den
Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Erstellung der Randomisierungs-codes mittels Computer durch H. Lundbeck A/S.
Die Randomisierung wurde als Blockrandomisierung in Blöcken von 5
vorgenommen. Die 4-stellige Randomisierungsnummer wurde fortlaufend zugeteilt,
beginnend mit der niedrigsten verfügbaren Zahl

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten, wovon je 1 Exemplar bei H. Lundbeck A/S bzw. beim Untersuchenden oder Pharmazeut aufbewahrt wurde. Die Geheimhaltung war dadurch gewährleistet. Der Randomisierungscode wurde für 1 Patient versehentlich gebrochen; dieser Patient wurde allerdings bereits zuvor aus der Studie ausgeschlossen (nicht compliant bzgl. Studienmedikation). 5 Umschläge mit Kodierungen wurden versehentlich geöffnet; die entsprechenden Codes und Medikationskits wurden nicht verwendet

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscodes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Patienten verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscodes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen verblindet

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik**
(Veränderung des HAMD₂₄ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscodes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 776 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 755). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (2,7 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des HAMD₁₇ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscode zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 776 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 755). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (2,7 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.

Die ITT Population betrug 776 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 755). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (2,7 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Ansprechrates
(HAMD₂₄ Ansprechrates in Woche 8)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 776 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 755). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (2,7 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Ansprechrate (HAMD₁₇ Ansprechrate in Woche 8)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 776 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 755). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (2,7 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Ansprechrate (MADRS Ansprechrate in Woche 8)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 776 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 755). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (2,7 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt Remissionsrate
(HAMD₁₇ Remissionsrate in Woche 8)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Die

Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 776 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 755). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (2,7 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt Remissionsrate (MADRS Remissionsrate in Woche 8)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 776 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 755). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (2,7 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung des Allgemeinzustandes
(Bestimmung des GCI-I nach 8 Wochen Behandlung)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 776 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 754). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (2,84 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten
(Veränderung des HAMD Einzelsymptoms 8 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscode zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 776 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 755). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,7 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten
(Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 776 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 755). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,7 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Studienabbrüche**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscode zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 776 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Population, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben (Safety Population, n = 766). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung dieser Population versus ITT Population beträgt damit < 5 % (1,3 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 776 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Population, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben (Safety Population, n = 766). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (1,3 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 776 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Population, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben (Safety Population, n = 766). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (1,3 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscode zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 776 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Population, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben (Safety Population, n = 766). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (1,3 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Einzelne Unerwünschte Ereignisse
(Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen, Asthenie)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscode zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 776 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Population, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben (Safety Population, n = 766). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (1,3 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Tabelle 4-422 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **12541A****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR: Randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder in elderly patients. H. Lundbeck A/S 31-Jan-2011 (Lundbeck 2011)	12541A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Erstellung des Randomisierungs-codes mittels Computer durch H. Lundbeck A/S.
Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den
Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Erstellung der Randomisierungs-codes mittels Computer durch H. Lundbeck A/S.
Die Randomisierung wurde als Blockrandomisierung in Blöcken von 6
vorgenommen. Die 4-stellige Randomisierungsnummer wurde in jedem Zentrum
fortlaufend zugeteilt, beginnend mit der niedrigsten verfügbaren Zahl

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Details zur Testsubstanz jedes Patienten wurden in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten, wovon je 1 Exemplar an unterschiedlichen Orten (GPV, Untersuchender) aufbewahrt wurde. Die Geheimhaltung war dadurch gewährleistet.

Der Randomisierungscode wurde für 4 Patienten gebrochen (n = 3 versehentlich, die Patienten wurden aus der PP Analyse ausgeschlossen; n = 1 schweres unerwünschtes Ereignis, deshalb Studienabbruch); die Umschläge fehlten in einem Zentrum bei 2 Patienten

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscodes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Patienten verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscodes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen verblindet

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des HAMD₂₄ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscodes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 453 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 448). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (1,1 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des HAMD₁₇ Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 453 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 448). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (1,1 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.

Die ITT Population betrug 453 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 448). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (1,1 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Ansprechrates (HAMD₂₄ Ansprechrates in Woche 8)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 453 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 448). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (1,1 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Ansprechrates (HAMD₁₇ Ansprechrates in Woche 8)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 453 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 448). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (1,1 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Ansprechrate (MADRS Ansprechrate in Woche 8)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 453 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 448). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (1,1 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt Remissionsrate
(HAMD₁₇ Remissionsrate in Woche 8)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscode zugeteilt. Die

Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 453 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 448). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (1,1 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt Remissionsrate (MADRS Remissionsrate in Woche 8)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscode zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 453 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 448). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (1,1 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung des Allgemeinzustandes **(Bestimmung des GCI-I nach 8 Wochen Behandlung)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 453 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 448). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (1,1 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten
(Veränderung des HAMD Einzelsymptoms 8 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 453 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF: n = 448). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (1,1 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten
(Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscode zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 453 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 448). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (1,1 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Studienabbrüche**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 453 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Population, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben (Safety-Population, n = 452). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung dieser Population versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,2 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 453 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben, n = 452). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,2 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 453 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben, n = 452). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,2 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungscode zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 453 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben, n = 452). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,2 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Einzelne Unerwünschte Ereignisse**(Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen, Asthenie)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt. Die Kodierung / Behandlung jedes Patienten wurde in 2 verschlossenen Umschlägen festgehalten. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 453 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben, n = 452). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,2 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Tabelle 4-423 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **13267A****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR: A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study evaluating the efficacy and safety of Lu AA21004 (15 and 20 mg/day) in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. H. Lundbeck A/S 21-Jun-2012 (Lundbeck 2012)	13267A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Erstellung der Randomisierungsliste mittels Computer durch H. Lundbeck A/S. Die Patienten, die die Auswahlkriterien erfüllten, wurden den Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1:1 zugeteilt. Die Randomisierung wurde anhand eines interaktiven Stimme/Web Antwortsystems anhand der Randomisierungsliste durchgeführt

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Erstellung der Randomisierungs-codes mittels Computer durch H. Lundbeck A/S. Die Randomisierung wurde als Blockrandomisierung in Blöcken von 8 vorgenommen

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Globale Pharmacovigilanz und Untersuchender oder Pharmazeut hatten via interaktives Stimme/Web Antwortsystem Zugang zu den Einzelheiten der Behandlung. Globale Pharmacovigilanz und Untersuchender hatten zudem anhand eines unterschiedlichen Zugangscodes nur für Notfallsituationen Zugang zum nicht-verblindeten Modul des interaktiven Stimme/Web Antwortsystems. Der Randomisierungscode wurde jedoch für keinen Patienten während der Studie gebrochen

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde durch ein interaktives Stimme/Web Antwortsystem festgehalten. Globale Pharmacovigilanz und Untersuchender hatten anhand eines unterschiedlichen Zugangscodes nur für Notfallsituationen Zugang zum nicht-verblindeten Modul des interaktiven Stimme/Web Antwortsystems. Der Randomisierungscode wurde jedoch für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Dadurch waren die Patienten verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde durch ein interaktives Stimme/Web Antwortsystem festgehalten. Globale Pharmacovigilanz und Untersuchender hatten anhand eines unterschiedlichen Zugangscodes nur für Notfallsituationen Zugang zum nicht-verblindeten Modul des interaktiven Stimme/Web Antwortsystems. Der Randomisierungscode wurde jedoch für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Dadurch waren die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen verblindet

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde durch ein interaktives Stimme/Web Antwortsystem festgehalten. Globale Pharmacovigilanz und Untersuchender hatten anhand eines unterschiedlichen Zugangscodes nur für Notfallsituationen Zugang zum nicht-verblindeten Modul des interaktiven Stimme/Web Antwortsystems. Der Randomisierungscode wurde jedoch für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.

Die ITT Population betrug 608 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 604). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,66 %).
[Statistisches Verfahren MMRM (gemäß MAR Annahme anhand FAS und OC):
Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). Die ITT Population betrug 608 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, MMRM, OC: n = 504)]

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Ansprechrates
(MADR5 Ansprechrate in Woche 8)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde durch ein interaktives Stimme/Web Antwortsystem festgehalten. Globale Pharmacovigilanz und Untersuchender hatten anhand eines unterschiedlichen Zugangscodes nur für Notfallsituationen Zugang zum nicht-verblindeten Modul des interaktiven Stimme/Web Antwortsystems. Der Randomisierungscode wurde jedoch für keinen Patienten während der

Studie gebrochen. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 608 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 604). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (0,66 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips erfolgte adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Remissionsrate
(MADRS Remissionsrate in Woche 8)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde durch ein interaktives Stimme/Web Antwortsystem festgehalten. Globale Pharmacovigilanz und Untersuchender hatten anhand eines unterschiedlichen Zugangscodes nur für Notfallsituationen Zugang zum nicht-verblindeten Modul des interaktiven Stimme/Web Antwortsystems. Der Randomisierungscode wurde jedoch für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 608 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 604). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (0,66 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips erfolgte adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Veränderung des Allgemeinzustandes
(Bestimmung des GCI-I Wertes nach 8 Wochen Behandlung)**

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde durch ein interaktives Stimme/Web Antwortsystem festgehalten. Globale Pharmacovigilanz und Untersuchender hatten anhand eines unterschiedlichen Zugangscodes nur für Notfallsituationen Zugang zum nicht-verblindeten Modul des interaktiven Stimme/Web Antwortsystems. Der Randomisierungscode wurde jedoch für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 608 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 604). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (0,66 %).

[Statistisches Verfahren MMRM (gemäß MAR Annahme anhand FAS und OC): Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). Die ITT Population betrug 608 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, MMRM, OC: n = 504)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten
(Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde durch ein interaktives Stimme/Web Antwortsystem festgehalten. Globale Pharmacovigilanz und Untersuchender hatten anhand eines unterschiedlichen Zugangscodes nur für Notfallsituationen Zugang zum nicht-verblindeten Modul des interaktiven Stimme/Web Antwortsystems. Der Randomisierungscode wurde jedoch für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 608 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF: n = 604). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,66 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Studienabbrüche**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde durch ein interaktives Stimme/Web Antwortsystem festgehalten. Globale Pharmacovigilanz und Untersuchender hatten anhand eines unterschiedlichen Zugangscodes nur für Notfallsituationen Zugang zum nicht-verblindeten Modul des interaktiven Stimme/Web Antwortsystems. Der Randomisierungscode wurde jedoch für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 608 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Population, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben (n = 607, Safety Population). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung dieser Population versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,16 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde durch ein interaktives Stimme/Web Antwortsystem festgehalten. Globale Pharmacovigilanz und Untersuchender hatten anhand eines unterschiedlichen Zugangscodes nur für Notfallsituationen Zugang zum nicht-verblindeten Modul des interaktiven Stimme/Web Antwortsystems. Der Randomisierungscode wurde jedoch für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 608 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben, n = 607). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,16 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde durch ein interaktives Stimme/Web Antwortsystem festgehalten. Globale Pharmacovigilanz und Untersuchender hatten anhand eines unterschiedlichen Zugangscodes nur für Notfallsituationen Zugang zum nicht-verblindeten Modul des interaktiven Stimme/Web Antwortsystems. Der Randomisierungscode wurde jedoch für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 608 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf

Analysen der Safety Population (Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben, n = 607). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,16 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde durch ein interaktives Stimme/Web Antwortsystem festgehalten. Globale Pharmacovigilanz und Untersuchender hatten anhand eines unterschiedlichen Zugangscodes nur für Notfallsituationen Zugang zum nicht-verblindeten Modul des interaktiven Stimme/Web Antwortsystems. Der Randomisierungscode wurde jedoch für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 608 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben, n = 607). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,16 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Einzelne Unerwünschte Ereignisse (Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen, Asthenie)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde durch ein

interaktives Stimme/Web Antwortsystem festgehalten. Globale Pharmacovigilanz und Untersuchender hatten anhand eines unterschiedlichen Zugangscodes nur für Notfallsituationen Zugang zum nicht-verblindeten Modul des interaktiven Stimme/Web Antwortsystems. Der Randomisierungscode wurde jedoch für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 608 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben, n = 607). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,16 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Tabelle 4-424 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **14122A****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR: Randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, fixed dose study on the efficacy of Lu AA21004 on cognitive dysfunction in adult patients with major depressive disorder (MDD). H. Lundbeck A/S 21-Aug-2013 (Lundbeck 2013)	14122A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Erstellung des Randomisierungs-codes mittels Computer durch H. Lundbeck A/S.
Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden den
Behandlungsgruppen anhand des Randomisierungs-codes zugeteilt

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Erstellung der Randomisierungs-codes mittels Computer durch H. Lundbeck A/S.
Die Randomisierung wurde als Blockrandomisierung in Blöcken von 6
vorgenommen

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten Antwort-Systems

randomisiert. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde in diesem System dokumentiert

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde mittels interaktivem, durch Stimme aktivierten Antwort-System dokumentiert. Dadurch waren die Patienten verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde mittels interaktivem, durch Stimme aktivierten Antwort-System dokumentiert. Dadurch waren die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen verblindet

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde mittels interaktivem, durch Stimme aktivierten Antwort-System dokumentiert. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 602 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 591). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (1,83 %).

[Statistisches Verfahren MMRM (FAS und OC):

Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). Die ITT Population betrug 602 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, MMRM, OC: n = 520)]

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Ansprechrate
(MADRS Ansprechrate in Woche 8)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde mittels interaktivem, durch Stimme aktivierten Antwort-System dokumentiert. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 602 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 591). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (1,83 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips erfolgte adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Remissionsrate
(MADRS Remissionsrate in Woche 8)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde mittels interaktivem, durch Stimme aktivierten Antwort-System dokumentiert. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 602 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 591). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (1,83 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips erfolgte adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung des Allgemeinzustandes (Bestimmung des CGI-I nach 8 Wochen Behandlung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde mittels interaktivem, durch Stimme aktivierten Antwort-System dokumentiert. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 602 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf

Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 591). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (1,83 %).

[Statistisches Verfahren MMRM (FAS und OC):

Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). Die ITT Population betrug 602 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, MMRM, OC: n = 520)]

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten **(Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde mittels interaktivem, durch Stimme aktivierten Antwort-System dokumentiert. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten ist sinnvoll angelegt worden (statistisches Verfahren: MMRM, FAS und OC) (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
Die ITT Population betrug 602 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (MMRM, OC: n = 520)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten ist sinnvoll angelegt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Studienabbrüche

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde mittels interaktivem, durch Stimme aktivierten Antwort-System dokumentiert. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 602 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Population, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben (n = 598, Safety Population). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung dieser Population versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,66 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde mittels interaktivem, durch Stimme aktivierten Antwort-System dokumentiert. Dadurch waren die

Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 602 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben, n = 598). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,66 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Zusammenhang zwischen

Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde mittels interaktivem, durch Stimme aktivierten Antwort-System dokumentiert. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 602 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben, n = 598). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,66 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde mittels interaktivem, durch Stimme aktivierten Antwort-System dokumentiert. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 602 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben, n = 598). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,66 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Einzelne Unerwünschte Ereignisse

(Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen, Asthenie)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Zusammenhang zwischen Screeningnummer, Randomisierungsnummer und Behandlungsnummer wurde mittels interaktivem, durch Stimme aktivierten Antwort-System dokumentiert. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 602 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben, n = 598). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,66 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Tabelle 4-425 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **CCT-002****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to assess the efficacy and safety of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. Takeda 11-Apr-2013 (Takeda 2013)	CCT-002

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Erstellung der Randomisierungsliste durch Takeda. Die Randomisierung wurde mittels interaktivem Stimme - Antwort System bzw. interaktivem Web-basierten Antwort System vorgenommen

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Erstellung der Randomisierungsliste durch Takeda. Die Randomisierungsliste ist in Appendix 16.1.7 verfügbar und wird als geeignet eingeschätzt. Blockrandomisierung mit Blockgröße 4. Die Patienten wurden anhand eines interaktiven Stimme - Antwort bzw. Web - Antwort Systems einem Behandlungsarm zugeteilt

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde mittels interaktivem Stimme - Antwort System bzw. interaktivem Web-basierten Antwort System vorgenommen.

Informationen zur Randomisierung wurden in einem gesicherten Bereich gespeichert, zu dem nur autorisiertes Personal Zugang hatte.

Die Patienten erhielten die Studienmedikation in Behältnissen bei den Besuchen 2 - 8 anhand des interaktiven Stimme - Antwort System bzw. interaktiven Web-basierten Antwort Systems

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten (die Patienten wurden nicht darüber informiert, dass Sie Placebo erhielten, um die Studiendaten nicht zu beeinträchtigen).

Die Verblindung wurde für 1 Patientin aufgrund von Schwangerschaft aufgehoben

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten (die Patienten wurden nicht darüber informiert, dass Sie Placebo erhielten, um die Studiendaten nicht zu beeinträchtigen).

Die Verblindung wurde für 1 Patientin aufgrund von Schwangerschaft aufgehoben

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik**
(Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten (die Patienten wurden nicht darüber informiert, dass Sie Placebo erhielten, um die Studiendaten nicht zu beeinträchtigen).

Die Verblindung wurde für 1 Patientin aufgrund von Schwangerschaft aufgehoben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Sektion 9.7.1.1, Seite 58 Studienbericht enthält die FAS Population alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben bzw. 1 Patient der Placebo-Gruppe wurde aus allen Analysen ausgeschlossen, da angenommen wurde, dass er an einer anderen Studie teilgenommen hat (Gesamt n = 593, n = 151 Placebo, n = 144 Vortioxetin 5 mg, n = 148 Vortioxetin 10 mg, n = 150 Vortioxetin 20 mg, Tabelle 11.a, S. 65 Studienbericht) und enthält somit gleich viele Patienten wie die Safety Population. Dies entspricht nicht der FAS Population, die in der Ergebnistabelle der Studie angegeben ist (Gesamt n = 588, n = 150 Placebo, n = 142 Vortioxetin 5 mg, n = 147 Vortioxetin 10 mg,

n = 149 Vortioxetin 20 mg). Es wird angenommen, dass die Diskrepanz durch inkongruente Definition der FAS Population in Sektion 9.7.1.1 bzw. den Ergebnistabellen erklärbar ist; diese Annahme wird durch Angaben in Tabelle 1.1.6.2.1 gestützt.

(Die FAS Population enthält in klinischen Studien im Allgemeinen alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Messwert ergaben).

Die Bewertung des ITT Prinzips basiert auf der FAS Population in der Ergebnistabelle des Berichtes.

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 600 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 588). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (2 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Ansprechrate (MADR-Ansprechrate in Woche 8)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten (die Patienten

wurden nicht darüber informiert, dass Sie Placebo erhielten, um die Studiendaten nicht zu beeinträchtigen).

Die Verblindung wurde für 1 Patientin aufgrund von Schwangerschaft aufgehoben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Sektion 9.7.1.1, Seite 58 Studienbericht enthält die FAS Population alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben bzw. 1 Patient der Placebo-Gruppe wurde aus allen Analysen ausgeschlossen, da angenommen wurde, dass er an einer anderen Studie teilgenommen hat (Gesamt n = 593, n = 151 Placebo, n = 144 Vortioxetin 5 mg, n = 148 Vortioxetin 10 mg, n = 150 Vortioxetin 20 mg, Tabelle 11.a, S. 65 Studienbericht) und enthält somit gleich viele Patienten wie die Safety Population. Dies entspricht nicht der FAS Population, die in der Ergebnistabelle der Studie angegeben ist (Gesamt n = 588, n = 150 Placebo, n = 142 Vortioxetin 5 mg, n = 147 Vortioxetin 10 mg, n = 149 Vortioxetin 20 mg). Es wird angenommen, dass die Diskrepanz durch inkongruente Definition der FAS Population in Sektion 9.7.1.1 bzw. den Ergebnistabellen erklärbar ist; diese Annahme wird durch Angaben in Tabelle 1.1.6.2.1 gestützt.

(Die FAS Population enthält in klinischen Studien im Allgemeinen alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Messwert ergaben).

Die Bewertung des ITT Prinzips basiert auf der FAS Population in der Ergebnistabelle des Berichtes.

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 600 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 588). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (2 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Remissionsrate
(MADRS Remissionsrate in Woche 8)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten (die Patienten wurden nicht darüber informiert, dass Sie Placebo erhielten, um die Studiendaten nicht zu beeinträchtigen).
Die Verblindung wurde für 1 Patientin aufgrund von Schwangerschaft aufgehoben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Sektion 9.7.1.1, Seite 58 Studienbericht enthält die FAS Population alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben bzw. 1 Patient der Placebo-Gruppe wurde aus allen Analysen ausgeschlossen, da angenommen wurde, dass er an einer anderen Studie teilgenommen hat (Gesamt n = 593, n = 151 Placebo, n = 144 Vortioxetin 5 mg, n = 148 Vortioxetin 10 mg, n = 150 Vortioxetin 20 mg, Tabelle 11.a, S. 65 Studienbericht) und enthält somit gleich viele Patienten wie die Safety Population. Dies entspricht nicht der FAS Population, die in der Ergebnistabelle der Studie angegeben ist (Gesamt n = 588, n = 150 Placebo, n = 142 Vortioxetin 5 mg, n = 147 Vortioxetin 10 mg, n = 149 Vortioxetin 20 mg). Es wird angenommen, dass die Diskrepanz durch inkongruente Definition der FAS Population in Sektion 9.7.1.1 bzw. den Ergebnistabellen erklärbar ist; diese Annahme wird durch Angaben in Tabelle 1.1.6.2.1 gestützt.
(Die FAS Population enthält in klinischen Studien im Allgemeinen alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Messwert ergaben).
Die Bewertung des ITT Prinzips basiert auf der FAS Population in der Ergebnistabelle des Berichtes.

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 600 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 588). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (2 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Veränderung des Allgemeinzustandes
(Bestimmung des CGI-I nach 8 Wochen Behandlung)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten (die Patienten wurden nicht darüber informiert, dass Sie Placebo erhielten, um die Studiendaten nicht zu beeinträchtigen).

Die Verblindung wurde für 1 Patientin aufgrund von Schwangerschaft aufgehoben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Sektion 9.7.1.1, Seite 58 Studienbericht enthält die FAS Population alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben bzw. 1 Patient der Placebo-Gruppe wurde aus allen Analysen ausgeschlossen, da angenommen wurde, dass er an einer anderen Studie teilgenommen hat (Gesamt n = 593, n = 151 Placebo, n = 144 Vortioxetin 5 mg, n = 148 Vortioxetin 10 mg, n = 150 Vortioxetin 20 mg, Tabelle 11.a, S. 65 Studienbericht) und enthält somit gleich viele Patienten wie die Safety Population. Dies entspricht nicht der FAS Population, die in der Ergebnistabelle der Studie angegeben ist (Gesamt n = 588, n = 150 Placebo, n = 142 Vortioxetin 5 mg, n = 147 Vortioxetin 10 mg,

n = 149 Vortioxetin 20 mg). Es wird angenommen, dass die Diskrepanz durch inkongruente Definition der FAS Population in Sektion 9.7.1.1 bzw. den Ergebnistabellen erklärbar ist; diese Annahme wird durch Angaben in Tabelle 1.1.6.2.1 gestützt.

(Die FAS Population enthält in klinischen Studien im Allgemeinen alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Messwert ergaben).

Die Bewertung des ITT Prinzips basiert auf der FAS Population in der Ergebnistabelle des Berichtes.

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 600 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 588). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (2 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten (Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline bis Woche 8)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten (die Patienten

wurden nicht darüber informiert, dass Sie Placebo erhielten, um die Studiendaten nicht zu beeinträchtigen).
Die Verblindung wurde für 1 Patientin aufgrund von Schwangerschaft aufgehoben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Sektion 9.7.1.1, Seite 58 Studienbericht enthält die FAS Population alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben bzw. 1 Patient der Placebo-Gruppe wurde aus allen Analysen ausgeschlossen, da angenommen wurde, dass er an einer anderen Studie teilgenommen hat (Gesamt n = 593, n = 151 Placebo, n = 144 Vortioxetin 5 mg, n = 148 Vortioxetin 10 mg, n = 150 Vortioxetin 20 mg, Tabelle 11.a, S. 65 Studienbericht) und enthält somit gleich viele Patienten wie die Safety Population. Dies entspricht nicht der FAS Population, die in der Ergebnistabelle der Studie angegeben ist (Gesamt n = 588, n = 150 Placebo, n = 142 Vortioxetin 5 mg, n = 147 Vortioxetin 10 mg, n = 149 Vortioxetin 20 mg). Es wird angenommen, dass die Diskrepanz durch inkongruente Definition der FAS Population in Sektion 9.7.1.1 bzw. den Ergebnistabellen erklärbar ist; diese Annahme wird durch Angaben in Tabelle 1.1.6.2.1 gestützt.
(Die FAS Population enthält in klinischen Studien im Allgemeinen alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Messwert ergaben).
Die Bewertung des ITT Prinzips basiert auf der FAS Population in der Ergebnistabelle des Berichtes.

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 600 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (LOCF: n = 588). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (2 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Studienabbrüche

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten (die Patienten wurden nicht darüber informiert, dass Sie Placebo erhielten, um die Studiendaten nicht zu beeinträchtigen).
Die Verblindung wurde für 1 Patientin aufgrund von Schwangerschaft aufgehoben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 600 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der ITT Population

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten (die Patienten wurden nicht darüber informiert, dass Sie Placebo erhielten, um die Studiendaten nicht zu beeinträchtigen).

Die Verblindung wurde für 1 Patientin aufgrund von Schwangerschaft aufgehoben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 600 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben, 1 Patient der Placebo-Gruppe wurde aus allen Analysen ausgeschlossen, da angenommen wurde, dass er an einer anderen Studie teilgenommen hat; n = 593). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (1,2 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten (die Patienten wurden nicht darüber informiert, dass Sie Placebo erhielten, um die Studiendaten nicht zu beeinträchtigen).

Die Verblindung wurde für 1 Patientin aufgrund von Schwangerschaft aufgehoben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 600 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben, 1 Patient der Placebo-Gruppe wurde aus allen Analysen ausgeschlossen, da angenommen wurde, dass er an einer anderen Studie teilgenommen hat; n = 593). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (1,2 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten (die Patienten wurden nicht darüber informiert, dass Sie Placebo erhielten, um die Studiendaten nicht zu beeinträchtigen).

Die Verblindung wurde für 1 Patientin aufgrund von Schwangerschaft aufgehoben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 600 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Testsubstanz erhalten haben, 1 Patient der Placebo-Gruppe wurde aus allen Analysen ausgeschlossen, da angenommen wurde, dass er an einer anderen Studie teilgenommen hat; n = 593). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (1,2 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Einzelne Unerwünschte Ereignisse (Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen, Asthenie)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten (die Patienten wurden nicht darüber informiert, dass Sie Placebo erhielten, um die Studiendaten nicht zu beeinträchtigen).

Die Verblindung wurde für 1 Patientin aufgrund von Schwangerschaft aufgehoben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 600 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis

der Testsubstanz erhalten haben, 1 Patient der Placebo-Gruppe wurde aus allen Analysen ausgeschlossen, da angenommen wurde, dass er an einer anderen Studie teilgenommen hat; n = 593). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (1,2 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Tabelle 4-426 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **202****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR: A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, active-referenced, flexible-dose study on the efficacy of Lu AA21004 on cognitive dysfunction in adult subjects with major depressive disorder (MDD). Takeda 24-Jul-2014 (Takeda 2014a)	202

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte mittels interaktives, durch Stimme aktiviertes bzw. web-basiertes Antwort-System, demgemäß Untersuchende oder Beauftragte/r die Patienten randomisiert den Behandlungsgruppen zuteilten. Es erfolgte Blockrandomisierung mit Blockgröße 6

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten bzw. web-basierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer Studiennummer für den Patienten vermittelt. Dadurch war der Patient verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten bzw. web-basierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer Studiennummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen verblindet

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Aus diesem Grund wird die Berichterstattung als ergebnisunabhängig eingestuft. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik (Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten bzw. web-basierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer Studiennummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 602 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (n = 529). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit > 5 % (12,13 %). Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten ist jedoch sinnvoll angelegt worden.
Statistisches Verfahren: ANCOVA, LOCF (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

[Statistisches Verfahren MMRM (gemäß MAR Annahme anhand FAS und OC):
Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung)]

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Ansprechrates
(MADRS Ansprechrates in Woche 8)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten bzw. web-basierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer Studiennummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 602 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (n = 529). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit > 5 % (12,13 %). Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten ist jedoch sinnvoll angelegt worden.
Statistisches Verfahren: logistische Regression, LOCF (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

[Statistisches Verfahren MMRM (gemäß MAR Annahme anhand FAS und OC):
Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung)]

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Remissionsrate
(MADRS Remissionsrate in Woche 8)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten bzw. web-basierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer Studiennummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 602 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (n = 529). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit > 5 % (12,13 %).

Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten ist jedoch sinnvoll angelegt worden.

Statistisches Verfahren: logistische Regression, LOCF (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

[Statistisches Verfahren MMRM (gemäß MAR Annahme anhand FAS und OC):

Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung)]

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung des Allgemeinzustandes (Bestimmung des CGI-I nach 8 Wochen Behandlung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten bzw. web-basierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer Studiennummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 602 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (n = 529). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit > 5 % (12,13 %). Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten ist jedoch sinnvoll angelegt worden.

Statistisches Verfahren: ANCOVA, LOCF (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

[Statistisches Verfahren MMRM (gemäß MAR Annahme anhand FAS und OC): Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung)]

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten
(Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline bis Woche 8)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten bzw. web-basierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer Studiennummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 602 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (n = 529). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit > 5 % (12,13 %). Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten ist jedoch sinnvoll angelegt worden. Statistisches Verfahren: ANCOVA, LOCF (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

[Statistisches Verfahren MMRM (gemäß MAR Annahme anhand FAS und OC): Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung)]

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu

Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Studienabbrüche**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten bzw. web-basierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer Studiennummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 602 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der ITT Population

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten bzw. web-basierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer Studiennummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 602 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 594). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (1,3 %) und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten bzw. web-basierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer Studiennummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 602 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 594). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (1,3 %) und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten bzw. web-basierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer Studiennummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 602 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 594). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (1,3 %) und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Einzelne Unerwünschte Ereignisse**(Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen, Asthenie)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde mittels eines interaktiven, durch Stimme aktivierten bzw. web-basierten Antwort-Systems durch Zuteilung einer Studiennummer für den Patienten vermittelt. Dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 602 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 594). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (1,3 %) und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die

Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Tabelle 4-427 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **CCT-003****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase III study to assess the efficacy and safety of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. Takeda 14-Mar-2014 (Takeda 2014b)	CCT-003

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Erstellung der Randomisierungsliste durch eine durch Takeda designierte verantwortliche Person. Die Randomisierungsliste ist in Appendix 16.1.7 verfügbar und wird als geeignet eingeschätzt. Blockrandomisierung mit Blockgröße 6. Die Patienten wurden anhand eines interaktiven Web - Antwort Systems randomisiert einem Behandlungsarm zugeteilt

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Informationen zur Randomisierung wurden in einem gesicherten Bereich gespeichert, zu

dem nur autorisiertes Personal Zugang hatte. Die Patienten wurden anhand eines interaktiven Web - Antwort Systems randomisiert einem Behandlungsarm zugeteilt

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt (außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten). Informationen zur Randomisierung wurden in einem gesicherten Bereich gespeichert, zu dem nur autorisiertes Personal Zugang hatte

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt (außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten). Informationen zur Randomisierung wurden in einem gesicherten Bereich gespeichert, zu dem nur autorisiertes Personal Zugang hatte

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt

vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung ist ergebnisunabhängig. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik (Veränderung des HAMD₁₇ Gesamtwertes von Baseline nach 8-wöchiger Behandlung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt (außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten). Informationen zur Randomisierung wurden in einem gesicherten Bereich gespeichert, zu dem nur autorisiertes Personal Zugang hatte

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Sektion 9.7.1.1, Seite 55 Studienbericht enthält die FAS Population alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben bzw. 1 Patient der Placebo-Gruppe wurde aus allen Analysen ausgeschlossen, da angenommen wurde, dass er an einer anderen Studie teilgenommen hat (Gesamt n = 365, n = 124 Placebo, n = 119 Vortioxetin 5 mg/Tag, n = 122 Vortioxetin 10 mg/Tag, Tabelle 11.a S. 62 Studienbericht und Sektion 10.2 S. 60 Studienbericht) und enthält somit gleich viele Patienten wie die Safety Population. Dies entspricht nicht der FAS Population, die in den Ergebnistabellen der Studie angegeben ist (Gesamt n = 362, n = 122 Placebo, n = 119 Vortioxetin 5 mg, n = 121 Vortioxetin 10 mg). Es wird angenommen, dass die Diskrepanz durch inkongruente Definition der FAS Population in Sektion 9.7.1.1 bzw. den Ergebnistabellen erklärbar ist. (Die FAS Population enthält in klinischen Studien im Allgemeinen alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Messwert ergaben). Die Bewertung des ITT Prinzips basiert auf der FAS Population in der Ergebnistabelle des Berichtes.

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 366 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 362). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (1,1 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik (Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline nach 8-wöchiger Behandlung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt (außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten). Informationen zur Randomisierung wurden in einem gesicherten Bereich gespeichert, zu dem nur autorisiertes Personal Zugang hatte

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Sektion 9.7.1.1, Seite 55 Studienbericht enthält die FAS Population alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben bzw. 1 Patient der Placebo-Gruppe wurde aus allen Analysen ausgeschlossen, da angenommen wurde, dass er an einer anderen Studie teilgenommen hat (n = 365, n = 124 Placebo, n = 119 Vortioxetin 5 mg/Tag, n = 122 Vortioxetin 10 mg/Tag, Tabelle 11.a S. 62 Studienbericht und Sektion 10.2 S. 60 Studienbericht) und enthält somit gleich viele Patienten wie die Safety Population. Dies entspricht nicht der FAS Population, die in den Ergebnistabellen der Studie angegeben ist (n = 364, n = 123 Placebo, n = 119 Vortioxetin 5 mg, n = 122 Vortioxetin 10 mg). Es wird angenommen, dass die Diskrepanz durch inkongruente Definition der FAS Population in Sektion 9.7.1.1 bzw. den Ergebnistabellen erklärbar ist.

(Die FAS Population enthält in klinischen Studien im Allgemeinen alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Messwert ergaben).

Die Bewertung des ITT Prinzips basiert auf der FAS Population in der Ergebnistabelle des Berichtes.

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.

Die ITT Population betrug 366 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 364). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (0,55 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Ansprechrates (MADR5 Ansprechrate in Woche 8)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt (außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten). Informationen zur Randomisierung wurden in einem gesicherten Bereich gespeichert, zu dem nur autorisiertes Personal Zugang hatte

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Sektion 9.7.1.1, Seite 55 Studienbericht enthält die FAS Population alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben bzw. 1 Patient der Placebo-Gruppe wurde aus allen Analysen ausgeschlossen, da angenommen wurde, dass er an einer anderen Studie teilgenommen hat (n = 365, n = 124 Placebo, n = 119 Vortioxetin 5 mg/Tag, n = 122 Vortioxetin 10 mg/Tag, Tabelle 11.a S. 62 Studienbericht und Sektion 10.2 S. 60 Studienbericht) und enthält somit gleich viele Patienten wie die Safety Population. Dies entspricht nicht der FAS Population, die in den Ergebnistabellen der Studie angegeben ist (n = 364, n = 123 Placebo, n = 119 Vortioxetin 5 mg, n = 122 Vortioxetin 10 mg). Es wird angenommen, dass die Diskrepanz durch inkongruente Definition der FAS Population in Sektion 9.7.1.1 bzw. den Ergebnistabellen erklärbar ist.

(Die FAS Population enthält in klinischen Studien im Allgemeinen alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Messwert ergaben).

Die Bewertung des ITT Prinzips basiert auf der FAS Population in der Ergebnistabelle des Berichtes.

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 366 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 364). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (0,55 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Remissionsrate
(MADRS Remissionsrate in Woche 8)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt (außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten). Informationen zur Randomisierung wurden in einem gesicherten Bereich gespeichert, zu dem nur autorisiertes Personal Zugang hatte

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Sektion 9.7.1.1, Seite 55 Studienbericht enthält die FAS Population alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben bzw. 1 Patient der Placebo-Gruppe wurde aus allen Analysen ausgeschlossen, da angenommen wurde, dass er an einer anderen Studie teilgenommen hat (n = 365, n = 124 Placebo, n = 119 Vortioxetin 5 mg/Tag, n = 122 Vortioxetin 10 mg/Tag, Tabelle 11.a S. 62 Studienbericht und Sektion 10.2 S. 60 Studienbericht) und enthält somit gleich viele Patienten wie die Safety Population. Dies entspricht nicht der FAS Population, die in den Ergebnistabellen der Studie angegeben ist (n = 364, n = 123 Placebo, n = 119 Vortioxetin 5 mg, n = 122 Vortioxetin 10 mg). Es wird angenommen, dass die Diskrepanz durch inkongruente Definition der FAS Population in Sektion 9.7.1.1 bzw. den Ergebnistabellen erklärbar ist.
(Die FAS Population enthält in klinischen Studien im Allgemeinen alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Messwert ergaben).
Die Bewertung des ITT Prinzips basiert auf der FAS Population in der Ergebnistabelle des Berichtes.

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 366 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 364). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (0,55 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung des Allgemeinzustandes
(Bestimmung des CGI-I nach 8 Wochen Behandlung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt (außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten). Informationen zur Randomisierung wurden in einem gesicherten Bereich gespeichert, zu dem nur autorisiertes Personal Zugang hatte

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Sektion 9.7.1.1, Seite 55 Studienbericht enthält die FAS Population alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben bzw. 1 Patient der Placebo-Gruppe wurde aus allen Analysen ausgeschlossen, da angenommen wurde, dass er an einer anderen Studie teilgenommen hat (n = 365, n = 124 Placebo, n = 119 Vortioxetin 5 mg/Tag, n = 122 Vortioxetin 10 mg/Tag, Tabelle 11.a S. 62 Studienbericht und Sektion 10.2 S. 60 Studienbericht) und enthält somit gleich viele Patienten wie die Safety Population. Dies entspricht nicht der FAS Population, die in den Ergebnistabellen der Studie angegeben ist (n = 364, n = 123 Placebo, n = 119 Vortioxetin 5 mg, n = 122 Vortioxetin 10 mg). Es wird angenommen, dass die Diskrepanz durch inkongruente Definition der FAS Population in Sektion 9.7.1.1 bzw. den Ergebnistabellen erklärbar ist. (Die FAS Population enthält in klinischen Studien im Allgemeinen alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Messwert ergaben).

Die Bewertung des ITT Prinzips basiert auf der FAS Population in der Ergebnistabelle des Berichtes.

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 366 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 364). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (0,55 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten
(Veränderung des HAMD Einzelsymptoms 8 von Baseline nach 8-wöchiger Behandlung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt (außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten). Informationen zur Randomisierung wurden in einem gesicherten Bereich gespeichert, zu dem nur autorisiertes Personal Zugang hatte

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Sektion 9.7.1.1, Seite 55 Studienbericht enthält die FAS Population alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben bzw. 1 Patient der Placebo-Gruppe wurde aus allen Analysen ausgeschlossen, da angenommen wurde, dass er an einer anderen Studie teilgenommen hat (n = 365, n = 124 Placebo, n = 119 Vortioxetin 5 mg/Tag, n = 122 Vortioxetin 10 mg/Tag, Tabelle 11.a S. 62 Studienbericht und Sektion 10.2 S. 60 Studienbericht) und enthält somit gleich viele Patienten wie die Safety Population. Dies entspricht nicht der FAS Population, die in den Ergebnistabellen der Studie angegeben ist (n = 362, n = 122 Placebo, n = 119 Vortioxetin 5 mg, n = 121 Vortioxetin 10 mg). Es wird angenommen, dass die Diskrepanz durch inkongruente Definition der FAS Population in Sektion 9.7.1.1 bzw. den Ergebnistabellen erklärbar ist. (Die FAS Population enthält in klinischen Studien im Allgemeinen alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Messwert ergaben). Die Bewertung des ITT Prinzips basiert auf der FAS Population in der Ergebnistabelle des Berichtes.

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 366 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 362). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (1,1 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten
(Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8-wöchiger Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt (außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten). Informationen zur Randomisierung wurden in einem gesicherten Bereich gespeichert, zu dem nur autorisiertes Personal Zugang hatte

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Sektion 9.7.1.1, Seite 55 Studienbericht enthält die FAS Population alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben bzw. 1 Patient der Placebo-Gruppe wurde aus allen Analysen ausgeschlossen, da angenommen wurde, dass er an einer anderen Studie teilgenommen hat (n = 365, n = 124 Placebo, n = 119 Vortioxetin 5 mg/Tag, n = 122 Vortioxetin 10 mg/Tag, Tabelle 11.a S. 62 Studienbericht und Sektion 10.2 S. 60 Studienbericht) und enthält somit gleich viele Patienten wie die Safety Population. Dies entspricht nicht der FAS Population, die in den Ergebnistabellen der Studie angegeben ist (n = 364, n = 123 Placebo, n = 119 Vortioxetin 5 mg, n = 122 Vortioxetin 10 mg). Es wird angenommen, dass die Diskrepanz durch inkongruente Definition der FAS Population in Sektion 9.7.1.1 bzw. den Ergebnistabellen erklärbar ist. (Die FAS Population enthält in klinischen Studien im Allgemeinen alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 validen Messwert ergaben). Die Bewertung des ITT Prinzips basiert auf der FAS Population in der Ergebnistabelle des Berichtes.

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten, und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen. Die ITT Population betrug 366 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (Woche 8, LOCF: n = 364). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der FAS versus ITT Population beträgt damit in Woche 8 < 5 % (0,55 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Studienabbrüche**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt (außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten). Informationen zur Randomisierung wurden in einem gesicherten Bereich gespeichert, zu dem nur autorisiertes Personal Zugang hatte

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 366 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der ITT Population

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt (außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten). Informationen zur Randomisierung wurden in einem gesicherten Bereich gespeichert, zu dem nur autorisiertes Personal Zugang hatte

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 366 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 365). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,27 %) und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt (außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten). Informationen zur Randomisierung wurden in einem gesicherten Bereich gespeichert, zu dem nur autorisiertes Personal Zugang hatte

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 366 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 365). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,27 %) und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt (außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten). Informationen zur Randomisierung wurden in einem gesicherten Bereich gespeichert, zu dem nur autorisiertes Personal Zugang hatte

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 366 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 365). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,27 %) und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Einzelne Unerwünschte Ereignisse**(Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen, Asthenie)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt (außer während der 2-wöchigen Studien-Ausschleichphase, während der die Patienten Placebo einfachblind erhielten). Informationen zur Randomisierung wurden in einem gesicherten Bereich gespeichert, zu dem nur autorisiertes Personal Zugang hatte

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 366 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 365). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung der Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,27 %) und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Tabelle 4-428 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **Fraguas 2009****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Fraguas, R./da Silva Telles, R.M./Alves, T.C./Andrei, A.M./Rays, J./Iosifescu, D.V./Wajngarten, M. (2009): A double-blind, placebo-controlled treatment trial of citalopram for major depressive disorder in older patients with heart failure: the relevance of the placebo effect and psychological symptoms. In: Contemporary clinical trials, 30. Jg., H. 3, S. 205-211.	Fraguas 2009

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (keine Details angegeben)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist als randomisiert beschrieben, Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist als doppelblind beschrieben, d.h. Patienten waren verblindet (nähere Angaben zur Verblindung fehlen jedoch)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist als doppelblind beschrieben, d.h. behandelnde und weiterbehandelnde Personen waren verblindet (nähere Angaben zur Verblindung fehlen jedoch)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase abgebrochen. Aufgrund der hohen Responderrate auf Placebo gingen die Autoren davon aus, dass auch das komplette Einschließen aller geplanten Patienten (geplant: 60 Patienten) keinen signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Citalopram zeigen würde

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz geht aus der Studie nicht hervor. Ebenso ist nicht zu entnehmen, ob die Gruppenzuteilung verdeckt vorgenommen wurde. Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase abgebrochen (aufgrund der hohen Responderrate auf Placebo gingen die Autoren davon aus, dass auch das komplette Einschließen aller geplanten Patienten (geplant: 60 Patienten) keinen signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Citalopram zeigen würde). Aus diesem Grund wird die Berichterstattung als nicht ergebnisunabhängig eingestuft. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik (Veränderung des HAMD₁₇ von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie doppelblind, d.h. Endpunkterheber waren verblindet (nähere Angaben zur Verblindung fehlen jedoch)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase abgebrochen

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft.

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat.

Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase abgebrochen. Die Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ist nicht ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als hoch eingestuft

**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des MADRS von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie doppelblind, d.h. Endpunkterheber waren verblindet (nähere Angaben zur Verblindung fehlen jedoch)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase

abgebrochen

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft.

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat.

Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase abgebrochen. Die Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ist nicht ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als hoch eingestuft

Endpunkt: Ansprechrare (HAMD₁₇ Ansprechrare in Woche 8)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie doppelblind, d.h. Endpunkterheber waren verblindet (nähere Angaben zur Verblindung fehlen jedoch)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase abgebrochen

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft.

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat.

Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase abgebrochen. Die Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ist nicht ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als hoch eingestuft

**Endpunkt: Ansprechrare
(MADRS Ansprechrare in Woche 8)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie doppelblind, d.h. Endpunkterheber waren verblindet (nähere Angaben zur Verblindung fehlen jedoch)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase abgebrochen

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft.
Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat.

Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase abgebrochen. Die Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ist nicht ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als hoch eingestuft

**Endpunkt: Remissionsrate
(HAMD₁₇ Remissionsrate in Woche 8)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie doppelblind, d.h. Endpunkterheber waren verblindet (nähere Angaben zur Verblindung fehlen jedoch)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase abgebrochen

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft.
Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat.

Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase abgebrochen. Die Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ist nicht ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als hoch eingestuft

**Endpunkt: Remissionsrate
(MADRS Remissionsrate in Woche 8)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie doppelblind, d.h. Endpunkterheber waren verblindet (nähere Angaben zur Verblindung fehlen jedoch)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase abgebrochen

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft.

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat.

Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase abgebrochen. Die Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ist nicht ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als hoch eingestuft

Endpunkt: Gesamtrate Studienabbrüche**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie doppelblind, d.h. Endpunkterheber waren verblindet (nähere Angaben zur Verblindung fehlen jedoch)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase abgebrochen

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft.
Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat.

Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase abgebrochen. Die Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ist nicht ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als hoch eingestuft

Endpunkt: Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie doppelblind, d.h. Endpunkterheber waren verblindet (nähere Angaben zur Verblindung fehlen jedoch)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase abgebrochen

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft.

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat.

Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Interim-Analyse von 37 Patienten aufgrund einer hohen Responderrate auf Placebo (56,3 %) während der doppelblinden Studienphase abgebrochen. Die Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ist nicht ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als hoch eingestuft

Tabelle 4-429 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **Gastpar 2006****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Gastpar, M./Singer, A./Zeller, K. (2006): Comparative efficacy and safety of a once-daily dosage of hypericum extract STW3-VI and citalopram in patients with moderate depression: a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled study. In: Pharmacopsychiatry, 39. Jg., H. 2, S. 66-75.	Gastpar 2006

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Es handelt sich um eine randomisierte Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Randomisierungsverfahren mittels Randomisierungs-Programm IDV-Rancode 2.6.
 Die Randomisierung wurde in Blöcken (Blockgröße 6) vorgenommen

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Die Patienten wurden chronologisch in die Behandlungsgruppen randomisiert, indem Sie der kleinsten bislang noch nicht zugeordneten Behandlungsnummer im jeweiligen Studienzentrum zugeteilt wurden.

Da die Medikationen Johanniskrautextrakt und Citalopram unterschiedlich aussahen, wurde die

Double-Dummy Technik eingesetzt, um zu gewährleisten, dass untersuchende Personen und Patient durchgehend verblindet blieben

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Verblindung der Patienten durch Double-Dummy Technik

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen durch Double-Dummy Technik

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt Hinweise für nicht ergebnisunabhängige Berichterstattung für die sekundären Endpunkte CGI (therapeutischer Effekt) und BfS:
In 2 Tabellen (Tabelle 3 S. 70 und Tabelle 4 S. 72) wird die Darstellung der Ergebnisse zu ‚CGI therapeutischer Effekt‘ unterschiedlich beschrieben (% Patienten bewertet als sehr gut (Tabelle 3), bzw. % Patienten bewertet als deutlich und mäßig (Tabelle 4). Tatsächlich dargestellt sind % Patienten bewertet als deutlich und mäßig (Tabelle 4), jedoch nicht % Patienten bewertet als sehr gut.
Die Anzahl Patienten für die Analyse des Endpunktes BfS wurde mit n = 301 angegeben (Tabelle 3). Gründe für die Abweichung der Anzahl Patienten im Vergleich zur ITT Population (n = 388) sind nicht genannt.

Diese Endpunkte werden, im Vergleich zum primären Endpunkt, als weniger relevant eingeschätzt. Sie werden nicht für den indirekten Vergleich zwischen Vortioxetin und Citalopram herangezogen. Die Berichterstattung der relevanten Endpunkte wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Von 130 Patienten der Placebo-ITT Gruppe erhielten 122 die geplante Behandlung. Acht Patienten erhielten die geplante Behandlung nicht; für 9 Patienten werden Gründe genannt. Die Diskrepanz 1 Patient wird nicht geklärt (ggf. 1 Patient mit 2 Gründen); es wird jedoch eingeschätzt dass dies nicht zu einer Verzerrung anderer Endpunkte führt. Die Anzahl der Patienten, die die Medikation laut Flow-Chart im Ergebnisteil (Abbildung 1, S. 69) aufgrund von unerwünschten Ereignissen nicht bis zum Studienende erhalten haben (n = 7) und der Patienten, die die Studie laut Sicherheitsauswertung im Ergebnisteil (Text S. 72) aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen haben (n = 21), ist nicht kongruent. Die Berichterstattung von Unerwünschten Ereignissen erfolgte durch Bericht der Häufungen/Auffälligkeiten und führt nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung ist ergebnisunabhängig. Es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des HAMD₁₇ Wertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Verblindung der Endpunkterheber durch Double-Dummy Technik

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Ansprechrate
(HAMD₁₇ Ansprechrate in Woche 6)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Verblindung der Endpunkterheber durch Double-Dummy Technik

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Studienabbrüche

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Verblindung der Endpunkterheber durch Double-Dummy Technik

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Von 130 Patienten der Placebo-ITT Gruppe erhielten 122 die geplante Behandlung; 8 Patienten erhielten die geplante Behandlung nicht, es werden jedoch für 9 Patienten Gründe genannt. Die Diskrepanz von 1 Patient wird nicht erklärt (ggf. 1 Patient mit 2 Gründen)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunktes wird als hoch eingestuft

Endpunkt: Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Verblindung der Endpunkterheber durch Double-Dummy Technik

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Anzahl der Patienten, die die Medikation laut Flow-Chart im Ergebnisteil (Abbildung 1, S. 69) aufgrund von unerwünschten Ereignissen nicht bis zum Studienende erhalten haben (Citalopram n=2, Placebo n=3) und der Patienten, die die Studie laut Sicherheitsauswertung im Ergebnisteil (Text S. 72) aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen haben (Citalopram n=11, Placebo n=6), ist nicht kongruent

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunktes wird als hoch eingestuft

Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Verblindung der Endpunkterheber durch Double-Dummy Technik

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

Endpunkt: Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Verblindung der Endpunkterheber durch Double-Dummy Technik

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

Tabelle 4-430 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **99008****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<p>CSR: Flexible dose comparison of the safety and efficacy of Lu 26-054, Citalopram and placebo in the treatment of major depressive disorder. Forest Laboratories, Inc. 15-Dec-2000 (Forest 2000)</p> <p>Forest, L. (2005b): Flexible-dose comparison of the Safety and Efficacy of LU 26-054 (Escitalopram), Citalopram, and Placebo in the treatment of Major Depressive Disorder [SCT-MD-02]. Forest Laboratories - Clinical Study Register [www.forestclinicaltrials.com] [Study No.: SCT-MD-02].</p>	99008

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Erstellung der Randomisierungsliste durch Forest Laboratories, Abteilung Biostatistik; Erzeugung der Randomisierungssequenz mittels computergenerierter Liste. Es erfolgte Blockrandomisierung mit Blockgröße 3

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden identisch aussehende Arzneimittelbehältnisse verwendet, auf die die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen bei Ausgabe der Medikation kodiert aufgebracht wurde

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, die Patienten waren verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es gibt keine das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik (Veränderung des HAMD₂₄ Wertes von Baseline bis zu Woche 8)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 386 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruhte auf Analysen der FAS Population (n = 368, alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhielten und die mindestens 1 Bestimmung des MADRS Gesamtwertes nach Baseline aufwiesen). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (4,7 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des HAMD₁₇ Wertes von Baseline bis zu Woche 8)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 386 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruhte auf Analysen der FAS Population (n = 368, alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhielten und die mindestens 1 Bestimmung des MADRS Gesamtwertes nach Baseline aufwiesen). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (4,7 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik (Veränderung des MADRS Wertes von Baseline bis zu Woche 8)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 386 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruhte auf Analysen der FAS Population (n = 368, alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhielten und die mindestens 1 Bestimmung des MADRS Gesamtwertes nach Baseline aufwiesen). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (4,7 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Ansprechrates
(MADRS Ansprechrates in Woche 8)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 386 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruhte auf Analysen der FAS Population (n = 368, alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhielten und die mindestens 1 Bestimmung des MADRS Gesamtwertes nach Baseline aufwiesen). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (4,7 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Veränderung des Allgemeinzustandes
(Bestimmung des CGI-I nach 8 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 386 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruhte auf Analysen der FAS Population (n = 368, alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhielten und die mindestens 1 Bestimmung des MADRS Gesamtwertes nach Baseline aufwiesen). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (4,7 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Studienabbrüche**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 386 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruhte auf Analysen der Safety Population (n = 375, alle randomisierten Patienten die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,85 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 386 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruhte auf Analysen der Safety Population (n = 375, alle randomisierten Patienten die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,85 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 386 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruhte auf Analysen der Safety Population (n = 375, alle randomisierten Patienten die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,85 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 386 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruhte auf Analysen der Safety Population (n = 375, alle randomisierten Patienten die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,85 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Einzelne Unerwünschte Ereignisse**(Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen, Asthenie)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 386 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruhte auf Analysen der Safety Population (n = 375, alle randomisierten Patienten die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,85 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Tabelle 4-431 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **97205****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Synopsis of study report: A randomized double-blind, placebo-controlled trial of Citalopram in depressed patients at least 75 years of age. Forest Laboratories, Inc. 2005 (Forest 2005)	97205
Roose, S.P./Sackeim, H.A./Krishnan, K.R./Pollock, B.G./Alexopoulos, G./Lavretsky, H./Katz, I.R./Hakkarainen, H./Old-Old Depression Study Group (2004): Antidepressant pharmacotherapy in the treatment of depression in the very old: a randomized, placebo-controlled trial. In: American journal of psychiatry, 161. Jg., H. 11, S. 2050-2059.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (computererzeugtes Randomisierungsschema)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Randomisierung mittels computergesteuertem Randomisierungsschema. Die Randomisierungs-Nummern wurden in jedem Untersuchungszentrum in aufsteigender Reihenfolge vergeben

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungs-Nummern wurden in jedem Untersuchungszentrum in aufsteigender Reihenfolge vergeben; keine weiteren Details angegeben

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, dadurch waren die Patienten verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, dadurch waren die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen verblindet

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab Unterschiede zwischen den Studienzentren bezüglich der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte (außer Ansprechrate auf Basis CGI-I) in den beiden Behandlungsgruppen Citalopram und Placebo (Publikation S. 2053). Als Grund für diesen Befund wird eine unterschiedliche Beurteilung in den Zentren in Erwägung gezogen (Publikation S. 2057). Eine Verzerrung der Ergebnisse der Studienendpunkte kann nicht ausgeschlossen werden

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Aus der Publikation ist nicht zu entnehmen, ob die Gruppenzuteilung verdeckt vorgenommen wurde. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Eine Verzerrung der Ergebnisse der Studienendpunkte kann aufgrund der Unterschiede zwischen den Studienzentren bezüglich der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte, ggf. verursacht durch unterschiedliche Beurteilung in den Zentren, nicht ausgeschlossen werden

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des HAMD₂₄ Wertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 178 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (n = 174, alle randomisierten Patienten die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben und zusätzlich mindestens 1 Bestimmung des HAMD₂₄ Gesamtwertes nach Baseline vorweisen). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,2 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die endpunktübergreifende Einstufung erfolgte mit ‚hoch‘

**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des MADRS Wertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 178 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (n = 174, alle randomisierten Patienten die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben und zusätzlich mindestens 1 Bestimmung des HAMD₂₄ Gesamtwertes nach Baseline vorweisen). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,2 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die endpunktübergreifende Einstufung erfolgte mit ‚hoch‘

**Endpunkt: Ansprechrate
(HAMD₂₄ Ansprechrate in Woche 8)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 178 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (n = 174, alle randomisierten Patienten die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben und zusätzlich mindestens 1 Bestimmung des HAMD₂₄ Gesamtwertes nach Baseline vorweisen). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,2 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die endpunktübergreifende Einstufung erfolgte mit ‚hoch‘

**Endpunkt: Remissionsrate
(HAMD₂₄ Remissionsrate in Woche 8)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 178 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (n = 174, alle randomisierten Patienten die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben und zusätzlich mindestens 1 Bestimmung des HAMD₂₄ Gesamtwertes nach Baseline vorweisen). Der

Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,2 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die endpunktübergreifende Einstufung erfolgte mit ‚hoch‘

Endpunkt: Veränderung des Allgemeinzustandes (Bestimmung des CGI-I nach 8 Wochen Behandlung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 178 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (n = 174, alle randomisierten Patienten die mindestens 1 Dosis

der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben und zusätzlich mindestens 1 Bestimmung des HAMD₂₄ Gesamtwertes nach Baseline vorweisen). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,2 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die endpunktübergreifende Einstufung erfolgte mit ‚hoch‘

Endpunkt: Gesamtrate Studienabbrüche

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte anhand der ITT Population

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die endpunktübergreifende Einstufung erfolgte zwar mit ‚hoch‘; jedoch werden die Unterschiede zwischen den Studienzentren bezüglich der primären und sekundären Wirksamkeitseindpunkte, ggf. verursacht durch unterschiedliche Beurteilung in den Zentren, als nicht verzerrend für den Endpunkt eingestuft

Endpunkt: Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte anhand der ITT Population

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die endpunktübergreifende Einstufung erfolgte zwar mit ‚hoch‘; jedoch werden die Unterschiede zwischen den Studienzentren bezüglich der primären und sekundären Wirksamkeitsempunkte, ggf. verursacht durch unterschiedliche Beurteilung in den Zentren, als nicht verzerrend für den Endpunkt eingestuft

Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte anhand der ITT Population

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die endpunktübergreifende Einstufung erfolgte zwar mit ‚hoch‘; jedoch werden die Unterschiede zwischen den Studienzentren bezüglich der primären und sekundären Wirksamkeitseindpunkte, ggf. verursacht durch unterschiedliche Beurteilung in den Zentren, als nicht verzerrend für den Endpunkt eingestuft

Endpunkt: Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte anhand der ITT Population

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die endpunktübergreifende Einstufung erfolgte zwar mit ‚hoch‘; jedoch werden die Unterschiede zwischen den Studienzentren bezüglich der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte, ggf. verursacht durch unterschiedliche Beurteilung in den Zentren, als nicht verzerrend für den Endpunkt eingestuft

Endpunkt: Einzelne Unerwünschte Ereignisse (Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen, Asthenie)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, dadurch waren die Endpunkterheber verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte anhand der ITT Population

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die endpunktübergreifende Einstufung erfolgte zwar mit ‚hoch‘; jedoch werden die Unterschiede zwischen den Studienzentren bezüglich der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte, ggf. verursacht durch unterschiedliche Beurteilung in den Zentren, als nicht verzerrend für den Endpunkt eingestuft

Tabelle 4-432 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **99003****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of flexible dosages of Lu 26-054 and citalopram in outpatients with major depressive disorder. H. Lundbeck A/S 17-Jan-2001 (Lundbeck 2001)	99003

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 gemäß Randomisierungsliste den Behandlungsarmen zugeordnet

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Randomisierungsnummern wurden für 1,350 Patienten bei 3 Behandlungsarmen (450 Patienten pro Behandlung) mittels computergenerierter Zuteilungssequenz erstellt; Blockrandomisierung (Blockgröße 6)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden 3 Sets verschlossener Umschläge mit den Kodierungsdetails jedes Patienten der doppelblinden Phase erstellt. Der Randomisierungscode wurde für keinen Patienten während der

Studie gebrochen

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden 3 Sets verschlossener Umschläge mit den Kodierungsdetails jedes Patienten der doppelblinden Phase erstellt. Der Randomisierungscode wurde für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Patienten waren dadurch verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden 3 Sets verschlossener Umschläge mit den Kodierungsdetails jedes Patienten der doppelblinden Phase erstellt. Der Randomisierungscode wurde für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt; behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren dadurch verblindet

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wird berichtet dass Demografie und Basischarakteristika keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergaben

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Er handelt sich um eine randomisierte Studie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt; Patienten, behandelnde und weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Es gibt keine Anhaltspunkte für eine nicht ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es gibt keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline nach 8 Wochen Behandlung)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden 3 Sets verschlossener Umschläge mit den Kodierungsdetails jedes Patienten der doppelblinden Phase erstellt. Der Randomisierungscode wurde für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 471 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruhte auf Analysen der FAS Population (n = 468, alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhielten und die mindestens 1 valide Bestimmung des MADRS Gesamtwertes nach Baseline aufwiesen). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,64 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist.

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Ansprechrates
(MADRS Ansprechrates in Woche 8)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden 3 Sets verschlossener Umschläge mit den Kodierungsdetails jedes Patienten der doppelblinden Phase erstellt. Der Randomisierungscode wurde für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 471 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruhte auf Analysen der FAS Population (n = 468), alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhielten und die mindestens 1 valide Bestimmung des MADRS Gesamtwertes nach Baseline aufwiesen. Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,64 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist.

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Remissionsrate
(MADRS Remissionsrate in Woche 8)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden 3 Sets verschlossener Umschläge mit den Kodierungsdetails jedes Patienten der doppelblinden Phase erstellt. Der Randomisierungscode wurde für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 471 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruhte auf Analysen der FAS Population (n = 468), alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhielten und die mindestens 1 valide Bestimmung des MADRS Gesamtwertes nach Baseline aufwiesen. Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,64 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist.

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Veränderung des Allgemeinzustandes
(Bestimmung des CGI-I nach 8 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden 3 Sets verschlossener Umschläge mit den Kodierungsdetails jedes Patienten der doppelblinden Phase erstellt. Der Randomisierungscode wurde für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 471 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruhte auf Analysen der FAS Population (n = 468), alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhielten und die mindestens 1 valide

Bestimmung des MADRS Gesamtwertes nach Baseline aufwiesen. Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,64 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist.

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten **(Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 8 Behandlungswochen)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden 3 Sets verschlossener Umschläge mit den Kodierungsdetails jedes Patienten der doppelblinden Phase erstellt. Der Randomisierungscode wurde für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 471 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruhte auf Analysen der FAS Population (n = 468), alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhielten und die mindestens 1 valide Bestimmung des MADRS Gesamtwertes nach Baseline aufwiesen). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,64 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist.
Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Studienabbrüche

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden 3 Sets verschlossener Umschläge mit den Kodierungsdetails jedes Patienten der doppelblinden Phase erstellt. Der Randomisierungscode wurde für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 471 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruhte auf Analysen der APTS Population (n = 469). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung APTS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,42 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist.

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden 3 Sets verschlossener Umschläge mit den Kodierungsdetails jedes Patienten der doppelblinden Phase erstellt. Der Randomisierungscode wurde für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 471 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruhte auf Analysen der APTS Population (n = 469). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung APTS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,42 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist.

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden 3 Sets verschlossener Umschläge mit den Kodierungsdetails jedes Patienten der doppelblinden Phase erstellt. Der Randomisierungscode wurde für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 471 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruhte auf Analysen der APTS Population (n = 469). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung APTS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,42 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist.

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden 3 Sets verschlossener Umschläge mit den Kodierungsdetails jedes Patienten der doppelblinden Phase erstellt. Der Randomisierungscode wurde für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 471 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruhte auf

Analysen der APTS Population (n = 469). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung APTS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,42 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist.

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Einzelne Unerwünschte Ereignisse

(Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen, Asthenie)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden 3 Sets verschlossener Umschläge mit den Kodierungsdetails jedes Patienten der doppelblinden Phase erstellt. Der Randomisierungscode wurde für keinen Patienten während der Studie gebrochen. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 471 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruhte auf Analysen der APTS Population (n = 469). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung APTS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (0,42 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist.

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Tabelle 4-433 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **99007****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<p>CSR: Fixed dose comparison of the safety and efficacy of Lu 26-054, Citalopram and placebo in the treatment of major depressive disorder. Forest Laboratories, Inc. 18-Jan-2001 (Forest 2001)</p> <p>Forest, L. (2005a): Fixed-dose comparison of the Safety and Efficacy of LU 26-054 (Escitalopram), Citalopram, and Placebo in the treatment of Major Depressive Disorder [SCT-MD-01]. Forest Laboratories - Clinical Study Register [www.forestclinicaltrials.com] [Study No.: SCT-MD-01].</p>	99007

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Forest Laboratories Department of Biostatistics erstellte eine Liste der Patienten-Randomisierungsnummern und zugehörigen Behandlungen. Es erfolgte Blockrandomisierung mit Blockgröße 4. In jedem Studienzentrum wurden die Patienten der jeweils kleinsten verfügbaren Randomisierungsnummer zugeteilt

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Identisch aussehende Behältnisse der doppelblinden Medikation wurden mit einem zweiteiligen, aus 3 Feldern bestehenden Label versehen. Bei Ausgabe der Medikation bleibt das erste Feld auf dem Behältnis, das zweite und dritte Feld wird auf den Patientenbogen aufgebracht

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt; die Patienten waren verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt; behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Es gibt keine Anhaltspunkte für eine nicht ergebnisunabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des HAMD₂₄ Gesamtwertes von Baseline bis Woche 8)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie doppelblind; die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 506 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (n = 485). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (4,2 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des HAMD₁₇ Gesamtwertes von Baseline bis Woche 8)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie doppelblind; die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 506 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (n = 485). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (4,2 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline bis Woche 8)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie doppelblind; die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 506 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (n = 485). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (4,2 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Ansprechrate
(MADRS Ansprechrate in Woche 8)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie doppelblind; die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 506 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (n = 485). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (4,2 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Veränderung des Allgemeinzustandes
(Bestimmung des CGI-I nach 8 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie doppelblind; die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 506 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der FAS Population (n = 485). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung FAS versus ITT Population beträgt damit < 5 % (4,2 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Studienabbrüche**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie doppelblind; die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 506 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 491, alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,96 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie doppelblind; die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 506 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 491, alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,96 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie doppelblind; die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 506 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 491, alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,96 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie doppelblind; die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 506 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 491, alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,96 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Einzelne Unerwünschte Ereignisse (Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen, Asthenie)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie doppelblind; die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 506 Patienten. Die Bewertung der Studienergebnisse beruht auf Analysen der Safety Population (n = 491, alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben). Der Nichtberücksichtigungs-Anteil in der Auswertung Safety versus ITT Population beträgt damit < 5 % (2,96 %)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig ist. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Tabelle 4-434 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **91206****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR: A double-blind, fixed-dose multicenter study of citalopram versus placebo in outpatients with moderate to severe depression. H. Lundbeck A/S 24-Mar-1994 (Lundbeck 1994)	91206

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Erstellung der Randomisierungsliste durch die Abteilung Pharmazeutische Entwicklung H. Lundbeck A/S. Blockrandomisierung (Blockgröße 5)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungsliste wurde in einem verschlossenen Umschlag im GCP Archiv der H. Lundbeck A/S in Verantwortung der Abteilung Qualitätssicherung aufbewahrt, und nach Schließen und Auditierung der Datenbank freigegeben. Die doppelblinde Studienmedikation wurde jedem Patienten anhand der Patienten-Studiennummer und einer Kontrollnummer gemäß Randomisierungscode zugeordnet.

Die Medikation bestand aus jeweils 1 identischen aussehenden Tablette (Placebo oder Citalopram) täglich

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt; die Patienten waren verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt; die behandelnden und weiterbehandelnden Personen waren verblindet

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Die Berichterstattung wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline bis Woche 6)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt; die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Ansprechrates
(MADRS Ansprechrates in Woche 6)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt; die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Remissionsrate
(HAMD₁₇ Remissionsrate in Woche 6)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt; die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Remissionsrate
(MADRS Remissionsrate in Woche 6)****5. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt; die Endpunkterheber waren verblindet

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung wurde mit der ITT Population durchgeführt

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**Endpunkt: Veränderung des Allgemeinzustandes
(Bestimmung des CGI-I nach 6 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt; die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Studienabbrüche**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt; die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt; die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt; die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt; die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Einzelne Unerwünschte Ereignisse (Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, vermehrtes Schwitzen, Asthenie)

1. Verblindung der Endpunkterheber **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt; die Endpunkterheber waren verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts alleine wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Tabelle 4-435 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **89303****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Joint medical/statistical report on A placebo-controlled study of citalopram of moderate to severe depression. H. Lundbeck A/S 23-Jul-1993 (Lundbeck 1993a)	89303

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zunächst wurde eine Randomisierungsliste für 180 Patienten vorbereitet; es wurden 30 Patienten zusätzlich randomisiert, da zusätzliche Untersuchende und in manchen Studienzentren zusätzliche Patienten hinzukamen. Es erfolgte Blockrandomisierung mit Blockgröße 3, außer für die 30 zusätzlichen Patienten

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Jedes Behältnis für die doppelblinde Phase war mit Patientennummer, Studiennummer und Produktkodierung beschriftet, und durch einen Brief für die entsprechende Periode begleitet. Alle

Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Patienten waren verblindet.

Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die behandelnden und weiterbehandelnden Personen waren verblindet.

Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Es gibt keine Anhaltspunkte für eine nicht ergebnisunabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des HAMD₁₇ Wertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Endpunkterheber waren verblindet.
Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des MADRS Wertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Endpunkterheber waren verblindet.
Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

**Endpunkt: Ansprechrate
(HAMD₁₇ Ansprechrate in Woche 6)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Endpunkterheber waren verblindet.
Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

**Endpunkt: Ansprechrate
(MADRS Ansprechrate in Woche 6)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Endpunkterheber waren verblindet.
Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

**Endpunkt: Remissionsrate
(HAMD₁₇ Remissionsrate in Woche 6)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Endpunkterheber waren verblindet.
Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird daher als niedrig eingestuft

**Endpunkt: Remissionsrate
(MADRS Remissionsrate in Woche 6)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Endpunkterheber waren verblindet.
Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird daher als niedrig eingestuft

**Endpunkt: Veränderung des Allgemeinzustandes
(Bestimmung des CGI-I nach 6 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Endpunkterheber waren verblindet.
Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten
(Veränderung des HAMD Einzelsymptoms 8 von Baseline nach 6 Wochen Behandlung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Endpunkterheber waren verblindet.
Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird daher als niedrig eingestuft

**Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten
(Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 6 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Endpunkterheber waren verblindet.
Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird daher als niedrig eingestuft

Endpunkt: Gesamtrate Studienabbrüche**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Endpunkterheber waren verblindet.
Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

Endpunkt: Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Endpunkterheber waren verblindet.
Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird daher als niedrig eingestuft

Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Endpunkterheber waren verblindet.
Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird daher als niedrig eingestuft

Endpunkt: Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse**5. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Endpunkterheber waren verblindet.
Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird daher als niedrig eingestuft

Endpunkt: Einzelne Unerwünschte Ereignisse**(Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen, Asthenie)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Endpunkterheber waren verblindet.
Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird daher als niedrig eingestuft

Tabelle 4-436 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **89306****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Joint medical/statistical report on citalopram and moderate to severe depression: a placebo-controlled double-blind study. H. Lundbeck A/S 14-Jul-1993 (Lundbeck 1993b)	89306

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Randomisierungsplan wurde vor Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erstellt; keine weiteren Details angegeben

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden nach der einfachblinden Studienphase (Run-in Phase) randomisiert den Studiengruppen zugeteilt. Jedes Behältnis für die doppelblinde Phase war mit Patientenummer, Studiennummer und Produktkodierung beschriftet, und durch einen Brief für die entsprechende Periode begleitet.

Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Patienten waren verblindet.
 Jedes Behältnis für die doppelblinde Phase war mit Patientennummer, Studiennummer und Produktkodierung beschriftet, und durch einen Brief für die entsprechende Periode begleitet.
 Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen waren verblindet.
 Jedes Behältnis für die doppelblinde Phase war mit Patientennummer, Studiennummer und Produktkodierung beschriftet, und durch einen Brief für die entsprechende Periode begleitet.
 Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz geht aus der Studie nicht hervor. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren. Es gibt keine Anhaltspunkte für eine nicht ergebnisunabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des MADRS Wertes von Baseline nach 6 Wochen Behandlung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Endpunkterheber waren verblindet.
 Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

**Endpunkt: Ansprechrates
(MADRS Ansprechrates in Woche 6)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Endpunkterheber waren verblindet.
Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

**Endpunkt: Remissionsrate
(MADRS Remissionsrate in Woche 6)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Endpunkterheber waren verblindet.
Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

**Endpunkt: Veränderung des Allgemeinzustandes
(Bestimmung des CGI-I nach 6 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Endpunkterheber waren verblindet.
Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

**Endpunkt: Veränderung der kognitiven Fähigkeiten
(Veränderung des MADRS Einzelsymptoms 6 von Baseline nach 6 Wochen Behandlung)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Endpunkterheber waren verblindet.
Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

Endpunkt: Gesamtrate Studienabbrüche**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Endpunkterheber waren verblindet.
Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

Endpunkt: Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Endpunkterheber waren verblindet.
Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Endpunkterheber waren verblindet.
Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

Endpunkt: Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse**5. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Endpunkterheber waren verblindet.
Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

Endpunkt: Einzelne Unerwünschte Ereignisse**(Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen, Asthenie)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Endpunkterheber waren verblindet.
Alle Interventionen waren hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Geschmack und Textur identisch

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

Tabelle 4-437 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **29060/785****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
GlaxoSmithKline. (2001) A double-blind, placebo-controlled, fixed-dosage study comparing the efficacy and tolerability of paroxetine CR and citalopram to placebo in the treatment of Major Depressive Disorder with anxiety [29060/785]. GSK - Clinical Study Register [www.gsk-clinicalstudyregister.com].	29060/785

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht angegeben

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Placebo-Kapseln und die Kapseln der aktiven Studienmedikation hatten ein identisches Aussehen; keine weiteren Angaben

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, d.h. die Patienten waren verblindet.

Placebo-Kapseln und die Kapseln der aktiven Studienmedikation hatten ein identisches Aussehen; keine weiteren Angaben

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, d.h. die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen waren verblindet.

Placebo-Kapseln und die Kapseln der aktiven Studienmedikation hatten ein identisches Aussehen; keine weiteren Angaben

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz geht aus der Studie nicht hervor. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung ist unklar. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie; Patient, behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Es gibt keine Anhaltspunkte für eine nicht ergebnisunabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik
(Veränderung des MADRS Gesamtwertes von Baseline in Woche 6)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, d.h. Endpunkterheber waren verblindet.
Placebo-Kapseln und die Kapseln der aktiven Studienmedikation hatten ein identisches Aussehen; keine weiteren Angaben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population enthielt n = 511 Patienten. Die Analyse wurde mit der ITT-Efficacy Population (n = 490) durchgeführt. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten (der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung betrug < 5 % (4,1 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

**Endpunkt: Ansprechrare
(MADRS Ansprechrare in Woche 6)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, d.h. Endpunkterheber waren verblindet. Placebo-Kapseln und die Kapseln der aktiven Studienmedikation hatten ein identisches Aussehen; keine weiteren Angaben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population enthielt n = 511 Patienten. Die Analyse wurde mit der ITT-Efficacy Population (n = 490) durchgeführt. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten (der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung betrug < 5 % (4,1 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird als niedrig eingestuft

Endpunkt: Gesamtrate Studienabbrüche

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, d.h. Endpunkterheber waren verblindet. Placebo-Kapseln und die Kapseln der aktiven Studienmedikation hatten ein identisches Aussehen; keine weiteren Angaben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population enthielt n = 511 Patienten. Die Analyse wurde mit der ITT-Safety Population (n = 496) durchgeführt. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten (der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung betrug < 5 % (2,94 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird insgesamt als niedrig eingestuft

Endpunkt: Studienabbruchrate aufgrund Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, d.h. Endpunkterheber waren verblindet. Placebo-Kapseln und die Kapseln der aktiven Studienmedikation hatten ein identisches Aussehen; keine weiteren Angaben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population enthielt n = 511 Patienten. Die Analyse wurde mit der ITT-Safety Population (n = 496) durchgeführt. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten (der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung betrug < 5 % (2,94 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird insgesamt als niedrig eingestuft

Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, d.h. Endpunkterheber waren verblindet. Placebo-Kapseln und die Kapseln der aktiven Studienmedikation hatten ein identisches Aussehen; keine weiteren Angaben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population enthielt n = 511 Patienten. Die Analyse wurde mit der ITT-Safety Population (n = 496) durchgeführt. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten (der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung betrug < 5 % (2,94 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird insgesamt als niedrig eingestuft

Endpunkt: Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, d.h. Endpunkterheber waren verblindet. Placebo-Kapseln und die Kapseln der aktiven Studienmedikation hatten ein identisches Aussehen; keine weiteren Angaben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population enthielt n = 511 Patienten. Die Analyse wurde mit der ITT-Safety Population (n = 496) durchgeführt. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten (der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung betrug < 5 % (2,94 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird insgesamt als niedrig eingestuft

Endpunkt: Einzelne Unerwünschte Ereignisse**(Appetit vermindert, Abnorme Träume, Schwindel, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Pruritus generalisiert, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Vermehrtes Schwitzen, Asthenie)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, d.h. Endpunkterheber waren verblindet. Placebo-Kapseln und die Kapseln der aktiven Studienmedikation hatten ein identisches Aussehen; keine weiteren Angaben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population enthielt n = 511 Patienten. Die Analyse wurde mit der ITT-Safety Population (n = 496) durchgeführt. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten (der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung betrug < 5 % (2,94 %), und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung des Endpunkts ist ergebnisunabhängig. Es gibt keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts wird insgesamt als niedrig eingestuft
