



## (21916) DESVENEURAX, Neuraxpharm Switzerland AG

### Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. September 2025

#### 1 Zulassung Swissmedic

DESVENEURAX wurde von Swissmedic per 22. November 2024 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Behandlung der Major Depression bei Erwachsenen.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

##### Wirkmechanismus

Desvenlafaxin, auch genannt O-Desmethylvenlafaxin, ist der annähernd äquipotente<sup>1</sup> aktive Hauptmetabolit von Venlafaxin<sup>2</sup>.

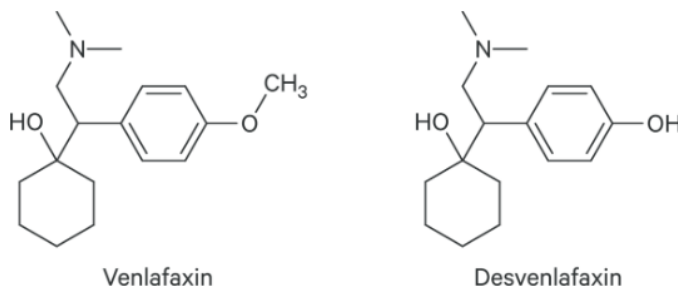


Abbildung 1: Strukturformeln Venlafaxin und Desvenlafaxin

*„Präklinische Studien haben gezeigt, dass Desvenlafaxin ein selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) ist. Es wird angenommen, dass die Wirksamkeit von Desvenlafaxin mit einer Erhöhung der Aktivität der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin im Zentralnervensystem assoziiert ist.*

*Desvenlafaxin zeigt in vitro keine signifikante Affinität zu vielen Rezeptoren einschliesslich muskarinisch-cholinergem Rezeptoren, Histamin-H1-Rezeptoren und 1-adrenerger Rezeptoren. Die gleiche verbindliche Profilstudie zeigt, dass Desvenlafaxin auch keine signifikante Affinität für mehrere Ionenkanäle, einschliesslich Kalzium-, Chlorid-, Kalium- und Natriumkanäle und auch für die Aktivität von Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) aufweist.<sup>3</sup>“*

#### Krankheitsbild<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Fachinformation EFFEXOR, Stand Mai 2023

<sup>2</sup> UpToDate, Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors: Pharmacology, administration, and side effects, This topic last updated: Dec 05, 2023.

<sup>3</sup> Per 22. November 2024 genehmigten Fachinformation von DESVENEURAX

<sup>4</sup> Nationale VersorgungsLeitlinie, Unipolare Depression, 2022, Version 3.2

Depressionen sind psychische Störungen, die durch einen Zustand deutlich gedrückter Stimmung, Interesselosigkeit und Antriebsminderung über einen längeren Zeitraum gekennzeichnet sind. Die Klassifikation unipolarer Depressionen erfolgt in der Regel kategorial nach der ICD-10 bzw. der ICD-11 der WHO und nach der DSM-5 der American Psychiatric Association (APA).

#### DSM-5<sup>5</sup>:

Bei einer Major Depression (schwere Depression) müssen mindestens fünf der neun definierten Symptome, welche eine Veränderung gegenüber dem vorherigen Funktionsniveau darstellen, in einem Zeitraum von zwei Wochen aufgetreten sein. Mindestens einer der Symptome muss die depressive Stimmung oder Verlust von Interesse oder Freude sein.

#### ICD-10 bzw. ICD-11:

Die Einstufung der Episodenschwere (leicht, mittelgradig, schwer) erfolgt in der ICD-11, anders als in der ICD-10, nicht anhand der Summe der Symptome, sondern berücksichtigt neben der Anzahl auch deren Intensität sowie den Grad der Funktionseinschränkung.

### **Standard of Care**

Im Rahmen der pharmakologischen Therapie von Major Depression bei Erwachsenen werden Antidepressiva angewendet. Diese sind je nach ihrer Strukturformel oder ihrem spezifischen Wirkmechanismus in verschiedene Klassen unterteilt:

- Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI):
  - Fluoxetin, Citalopram, Escitalopram, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin
- Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI)
  - Venlafaxin (EFEXOR ER und Generika)
  - Duloxetin (CYMBALTA und Generika)
- Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA):
  - Amitriptylin, Clomipramin, Trimipramin
- Reversible Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-Hemmer):
  - Moclobemid
- Alpha-2-Rezeptor-Antagonisten:
  - Mirtazapin, Mianserin
- Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (NARI):
  - Reboxetin
- Serotonin-Antagonist- und Wiederaufnahmehemmer (SARI):
  - Vortioxetin
- Serotonin-2-Rezeptoren (5HT<sub>2</sub>-Rezeptoren)-Antagonisten:
  - Trazodon
  - Agomelatin
- Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI):
  - Bupropion
- Lithiumsalze
- Esketamin

### **Studienlage**

*„Die Wirksamkeit von Desvenlafaxin bei der Behandlung der Major Depression (MDD) wurde bei Patienten untersucht, welche die Diagnosekriterien nach DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) für eine Major Depression erfüllten. Im Allgemeinen wurde die Wirksamkeit bei Tagesdosen von 50 bis 400 mg in vier randomisierten, doppelt-verblindeten, placebokontrollierten Kurzzeitstudien (8 Wochen) und zwei Studien zur Rezidivprophylaxe bei erwachsenen ambulanten Patienten mit Major Depression nachgewiesen. Dabei erwies sich Desvenlafaxin als dem Placebo überlegen, gemessen an der Verbesserung des Gesamtwertes auf der 17-Punkte umfassenden Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) und der Clinical Global Impressions Improvement Scale (CGI-I)<sup>6</sup>.“*

<sup>5</sup> UpToDate, Major depressive disorder in adults: Approach to initial management, This topic last updated: Aug 06, 2024

<sup>6</sup> Fachinformation DESVENEURAX, genehmigt per 22.11.2024

Eine summarische Zusammenstellung der Studien zur Major Depression kann der Fachinformation entnommen werden.

<b>Abkürzungen/Begriffe</b>	
CGI-I	Clinical Global Impressions-Improvement 7-Punkte-Skala (1: sehr stark verbessert; 7: sehr stark verschlechtert)
CGI-S	Clinical Global Impressions-Severity 7-Punkte-Skala (1: nicht krank; 7: sehr schwer krank)
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Klassifikationssystem)
HAM-D <sub>17</sub> HDRS, HRSD, HAMD	17-item Hamilton Rating Scale for Depression Je höher die Punktezahl, desto schwerer die Depression. ≥ 25 bzw. > 30 Punkte bedeuten schwere Depression.
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Klassifikationssystem)
MDD	Major Depressive Disorder

### Studie 1

**Boyer P, Montgomery S, Lepola U et al. Efficacy, safety, and tolerability of fixed-dose desvenlafaxine 50 and 100 mg/day for major depressive disorder in a placebocontrolled trial. Int Clin Psycho-pharmacol. 2008;23(5):243-53**

#### Design

Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Parallel-Gruppen, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie (NCT00300378; 3151A1-333).

Kurzzeitstudie

Intention-to-treat Analyse

#### Intervention

- Desvenlafaxin (als Desvenlafaxin succinat) 50 mg (n=166):  
Tag 1-56: 1 x täglich 50 mg  
Tag 57-63: 1 x täglich Placebo
- Desvenlafaxin (als Desvenlafaxin succinat) 100 mg (n=158):  
Tag 1-7: 1x täglich 50 mg,  
Tag 8-56: 1 x täglich 100 mg  
Tag 57-63: 1 x täglich 50 mg
- Placebo (n=161):  
Tag 1-63: 1 x täglich Placebo

#### Relevante Einschlusskriterien

- Alter mind. 18 Jahre
- primäre Diagnose des Major Depressive Disorder (MDD)
- depressive Symptome während mind. 30 Tagen vor der Screening-Visite
- HAM-D<sub>17</sub> Gesamtscore: ≥ 20
- HAM-D<sub>17</sub> item 1 (depressed mood) score: ≥ 2
- CGI-S scale score: ≥ 4 (moderat krank)

#### Relevante Ausschlusskriterien

- Behandlung mit Desvenlafaxin in der Vorgeschichte
- Suizidgefahr
- psychiatrische Komorbiditäten
- „clinically important medical disease“

#### Patientenpopulation

485 Patienten mit folgenden Merkmalen zu Studienbeginn:

Characteristic	Desvenlafaxine		
	Placebo (n=161)	50 mg (n=164)	100 mg (n=158)
Age, mean (SD), years	46 (12)	44 (14)	46 (13)
Sex, n (%)			
Female	109 (68)	115 (70)	112 (71)
Male	52 (32)	49 (30)	46 (29)
Ethnic origin, n (%)			
White	158 (98)	163 (99)	156 (99)
Black	1 (1)	0	0
Hispanic	2 (1)	2 (1)	1 (1)
Weight, mean (SD), kg	76 (18)	75 (16)	73 (18)
Duration of current episode, mean (SD), months	8 (22)	7 (12)	9 (17)
Baseline HAM-D <sub>17</sub> total score, mean (SD)	24 (3)	24 (2)	24 (3)
Baseline CGI-S score, mean (SD)	5 (1)	5 (1)	5 (1)
Moderately ill, n (%)	64 (40)	70 (43)	56 (35)
Markedly ill, n (%)	76 (47)	79 (48)	83 (53)
Severely ill, n (%)	21 (13)	15 (9)	19 (12)

CGI-S, Clinical Global Impressions-Severity; HAM-D<sub>17</sub>, 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; ITT, intent-to-treat; SD, standard deviation.

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika (ITT-Population)

### **Primärer Endpunkt**

- Veränderung des HAM-D<sub>17</sub> Gesamtscore von Baseline bis zur Woche 8

Bei der Endauswertung war die bereinigte mittlere Veränderung des HAM-D<sub>17</sub>-Gesamtscore gegenüber dem Ausgangswert bei Desvenlafaxin 50 mg (-13.2; p=0.002) und bei Desvenlafaxin 100 mg (-13.7; p<0.001) signifikant grösser als bei Placebo (-10.7).

Der Unterschied zwischen den Gruppen gegenüber Placebo beim bereinigten mittleren HAM-D<sub>17</sub>-Score betrug 2.5 [95%-KI: 0.9, 4.1] für die Desvenlafaxin-Gruppe mit 50 mg und 3.0 (95 % KI: 1.4, 4.7) für die 100-mg-Gruppe.

Signifikante Unterschiede des HAM-D<sub>17</sub>-Gesamtscores gegenüber Placebo wurden ab Woche 4 für Desvenlafaxin 100 mg (p=0.014) und ab Woche 6 für Desvenlafaxin 50 mg (p=0.002) beobachtet.

### **Sekundäre Endpunkte**

- Veränderung des CGI-I Score von Baseline bis zur Woche 8

Der Prozentsatz der Patienten mit einem CGI-I-Wert von 1 (sehr stark verbessert) oder 2 (stark verbessert) betrug 73% in den Desvenlafaxin-Gruppen im Vergleich zu 53% in der Placebogruppe. Der bereinigte mittlere CGI-I-Wert für die 50-mg-Desvenlafaxin-Gruppe betrug 2.0 (p=0.003) und 1.9 (p<0.001) für die 100-mg-Desvenlafaxin-Gruppe sowie 2.5 für die Placebogruppe.

### **Studie 2**

**Rosenthal JZ, Boyer P, Viallet C et al. Efficacy and safety of desvenlafaxine 50 mg/d for prevention of relapse in major depressive disorder: a randomized controlled trial. J Clin Psychiatry. 2013 Feb;74(2):158-66.**

### **Design**

Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Parallel-Gruppen, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie (NCT00887224; 3151A1-3360)

Die Langzeitstudie bestand aus einer 20-wöchigen open-label Phase (inkl. 12-wöchige Stabilisierungsphase) und der nachfolgenden 6-monatigen doppelblinden Phase.

### **Intervention**

- Desvenlafaxin als Desvenlafaxin succinat (n=272):

- Woche 1-20: 1 x täglich Desvenlafaxin 50 mg
- Ab Woche 21: 1 x täglich Desvenlafaxin 50 mg
- Placebo (n=276):
- Woche 1-20: 1 x täglich Desvenlafaxin 50 mg
- Ab Woche 21: 1 x täglich Placebo

### **Relevante Einschlusskriterien**

- Alter mind. 18 Jahre
- primäre Diagnose des Major Depressive Disorder (MDD)
- depressive Symptome während mind. 30 Tagen vor der Screening-Visite
- HDRS17 Gesamtscore:  $\geq 20$
- HAM-D17 item 1 (depressed mood) score:  $\geq 2$
- CGI-S scale score:  $\geq 4$  (moderat krank)

### **Relevante Ausschlusskriterien**

- Behandlung mit Desvenlafaxin in der Vorgeschichte
- Suizidgefahr
- psychiatrische Komorbiditäten
- „clinically important medical disease“

### **Patientenpopulation**

874 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, davon 548 Patienten in die doppelblinde Phase. Die Patienten wiesen folgende Merkmale zu Studienbeginn auf:

Characteristic	Open-Label	Double-Blind	
	Desvenlafaxine (N = 874)	Placebo (n = 276)	Desvenlafaxine (n = 272)
Age, mean $\pm$ SD, y	45.0 $\pm$ 13.3	45.3 $\pm$ 13.0	46.6 $\pm$ 13.0
Sex, n (%)			
Women	608 (69.6)	198 (71.7)	193 (71.0)
Men	266 (30.4)	78 (28.3)	79 (29.0)
Race, n (%)			
White	729 (83.4)	230 (83.3)	240 (88.2)
Black or African-American	55 (6.3)	15 (5.4)	12 (4.4)
Other	90 (10.3)	31 (11.2)	20 (7.4)
Duration of current episode, mean $\pm$ SD, mo	12.4 $\pm$ 30.2	12.2 $\pm$ 34.9	11.1 $\pm$ 26.5
Current episode by duration groups, n (%)			
< 6 mo	516 (59.0)	174 (63.0)	170 (62.5)
6 to < 12 mo	167 (19.1)	49 (17.8)	45 (16.5)
12 to < 24 mo	95 (10.9)	29 (10.5)	29 (10.7)
24 to < 60 mo	62 (7.1)	13 (4.7)	20 (7.4)
60 to < 120 mo	24 (2.7)	7 (2.5)	6 (2.2)
$\geq 120$ mo	10 (1.1)	4 (1.4)	2 (0.7)
No. of previous episodes, mean $\pm$ SD	2.18 $\pm$ 4.39	1.95 $\pm$ 2.75	2.30 $\pm$ 6.07
HDRS <sub>17</sub> total score, mean $\pm$ SD			
Open-label baseline	24.2 $\pm$ 2.8	24.3 $\pm$ 2.8	23.9 $\pm$ 2.6
Double-blind baseline	NA	4.6 $\pm$ 3.0	4.7 $\pm$ 3.0
Remission at double-blind baseline (HDRS <sub>17</sub> score $\leq 7$ ), n (%)			
No	NA	46 (16.7)	52 (19.1)
Yes	NA	230 (83.3)	220 (80.9)

Abbreviations: HDRS<sub>17</sub> = 17-Item Hamilton Depression Rating Scale, NA = not available.

Tabelle 2: Baseline-Charakteristika Open-Label- und doppelblinde Phase

### **Primärer Endpunkt**

- Zeit bis zum Rückfall während der 6-monatigen doppelblinden Phase
- Ein Rückfall wurde definiert als:
  - HDRS<sub>17</sub> Gesamtscore von  $\geq 16$
  - ungenügendes Ansprechen (z.B. Bedarf weiterer Behandlung der Depression)
  - (versuchter) Suizid

- Hospitalisierung aufgrund von Depression

13.6% der Patienten der Verum-Gruppe und 28.3% der Placebo-Gruppe erlitten einen Rückfall. Die Zeit bis zum Rückfall war unter Desvenlafaxin signifikant länger als unter Placebo. Am Ende der 6-monatigen Behandlung lag die geschätzte Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls bei 14.3% für Desvenlafaxin 50 mg und 30.2% für Placebo. Die NNT betrug 6.

## Sicherheit / Verträglichkeit

### Studie 1

Insgesamt traten bei 78% der Patienten in der Desvenlafaxin 50 mg-Gruppe bzw. bei 77% der Patienten in der Desvenlafaxin 100 mg-Gruppe und bei 62% der Patienten in der Placebo-Gruppe unerwünschte Nebenwirkungen auf.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen unter der Therapie gehörten: Übelkeit, Schwindelgefühl, Insomnie, Obstipation, Müdigkeit, Ängstlichkeit, verminderter Appetit. Zu den häufigsten Nebenwirkungen nach der 8-wöchigen Therapie gehörten: Schwindelgefühl, Übelkeit, Kopfschmerzen, Insomnie, Depression.

Während der Studie brachen 50 Patienten (10.3%) die Studie ab, die meisten aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen. Zu den Nebenwirkungen, welche zur Beendigung der Behandlung mit Desvenlafaxin führten, gehörten in der Gruppe mit 50 mg Desvenlafaxin Übelkeit (1%), Schwitzen (1%) und Erbrechen (1%) und in der Gruppe mit 100 mg Desvenlafaxin Übelkeit (4%), Anorgasmie (2%), Asthenie (1%) und Kopfschmerzen (1%). Es gab keine unerwünschten Ereignisse, die zum Tod führten.

### Studie 2

Während der open-label Phase brachen 73 Patienten (8.4%) die Studie aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen und 142 Patienten (16.2%) aufgrund von ungenügender Wirksamkeit ab.

Während der doppelblinden Phase brachen unter Placebo 7 Patienten (2.5%) die Studie aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen und 67 Patienten (24%) aufgrund von ungenügender Wirksamkeit ab.

Während der doppelblinden Phase brachen unter Desvenlafaxin 2 Patienten (0.7%) die Studie aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen und 33 Patienten (12%) aufgrund von ungenügender Wirksamkeit ab. Es gab keine unerwünschten Ereignisse, die zum Tod führten.

Die häufigsten Nebenwirkungen während den einzelnen Behandlungsphasen sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt:

Adverse Event <sup>a</sup>	Desvenlafaxine	
	50 mg/d	Placebo
Open-label response phase (8 wk)	N = 874	
Any adverse event	70	
Nausea	21	
Headache	18	
Dry mouth	12	
Dizziness	7	
Constipation	6	
Hyperhidrosis	6	
Somnolence	5	
Diarrhea	5	
Insomnia	5	
Open-label stability phase <sup>b</sup> (12 wk)	n = 659	
Any adverse event	42	
Headache	5	
Double-blind period <sup>b</sup> (6 mo)	n = 272	n = 276
Any adverse event	54	57
Headache	13	12
Dizziness	5	11
Depression	3	7

<sup>a</sup>Classifications of adverse events are based on the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

<sup>b</sup>Using open-label baseline.

Tabelle 3: Häufigsten unerwünschten Wirkungen (≥ 5% der Patienten)

## Fachinformation

### „Nebenwirkungen aus klinischen Studien zu MDD

Die Sicherheit von Desvenlafaxin wurde in klinische Studien zu MDD mit insgesamt 7785 Patienten untersucht, die Desvenlafaxin-Dosen im Bereich zwischen mindestens 10 und 400 mg/Tag erhielten. Die Langzeitsicherheit wurde bei mehr als 2000 MDD-Patienten, die mindestens 6 Monate lang Desvenlafaxin einnahmen, und bei mehr als 400 Patienten, die das Arzneimittel ein Jahr lang einnahmen, bestimmt. Die Nebenwirkungen traten in den meisten Fällen am häufigsten in der ersten Behandlungswoche auf und waren leicht oder mässig schwer. Im Allgemeinen war die Häufigkeit der Nebenwirkungen dosisabhängig. In der folgenden Tabelle werden die Nebenwirkungen aufgeführt, die in allen vor der Markteinführung durchgeführten klinischen Studien zu MDD beobachtet wurden, die im Dosisbereich von 10 bis 400 mg Desvenlafaxin durchgeführt wurden.“

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )	Schlaflosigkeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Übelkeit, Mundtrockenheit, Verstopfung, Hyperhidrose
Häufig ( $\geq 1/100, \leq 1/10$ )	Verminderter Appetit, Angstgefühl, Nervosität, Anorgasmie, verminderter Libido, Albträume, Schläfrigkeit, Tremor, Aufmerksamkeitsstörungen, Parästhesie, Dysgeusie, Mydriasis, verschwommenes Sehen, Tinnitus, Schwindel, Tachykardie, Palpitationen, Hitzewallungen, Gähnen, Erbrechen, Diarrhoe, Hautausschlag, erektile Dysfunktion*, verzögerte Ejakulation*, Ejakulationschwäche, Erschöpfung, Asthenie, Schüttelfrost, Nervosität, Reizbarkeit, Hoher Blutdruck, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme
Gelegentlich ( $\geq 1/1000, \leq 1/100$ )	Überempfindlichkeit, Depersonalisation, abnormer Orgasmus, Absetzerscheinungen, Synkope, Peripheres Kältegefühl, orthostatische Hypotonie, Epistaxis, Alopezie, Steifheit der Skelettmuskulatur, Proteinurie, Harnverhalt, Schwierigkeiten beim Harnausscheiden, Sexuelle Dysfunktion, Ejakulationsstörungen*, Änderungen der Leberlaborwerte, erhöhter Triglyceridspiegel im Blut, erhöhter Prolaktinspiegel im Blut, Hypercholesterinämie
Selten ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ )	Hyponatriämie, Halluzinationen, Hypomanie, Manie, Krampfanfälle, Dystonie, Angioödem**, Lichtempfindlichkeitsreaktion
* Die Häufigkeit wurde nur für Männer berechnet.	
** Nebenwirkungen, die nach Zulassung des Wirkstoffes beobachtet wurden.	

## Medizinische Leitlinien

### SGAP/SGPB-Leitlinie<sup>7</sup>

Desvenlafaxin wird in der Leitlinie nicht aufgeführt.

„Für die Behandlung schwerer depressiver Störungen sind Antidepressiva neben der Elektrokrampftherapie die wirksamsten und am besten belegten Therapieverfahren.“

„Zur Behandlung einer schweren Depression können TZA, SSRI und SNRI sowie – falls geeignet – eine Elektrokrampftherapie (EKT) empfohlen werden (Level B).“

„Unabhängig von der anfänglichen Wahl des Antidepressivums zeigt sich bei mindestens 30% der Depressionen eine ungenügende Therapieantwort auf die Behandlung. Es werden verschiedene Behandlungsstrategien für Depressionen mit unzureichendem Ansprechen vorgeschlagen. Die wichtigsten sind:

- (1) Wechsel zu einem Antidepressivum einer anderen pharmakologischen Klasse (z.B. von einem SSRI zu einem dual wirkenden Antidepressivum) oder Wechsel zu einem Antidepressivum innerhalb der gleichen Klasse.
- (2) Kombination zweier Antidepressiva verschiedener Klassen (z.B. Kombination eines SSRI mit Mirtazapin).

<sup>7</sup> Die somatische Behandlung der unipolaren depressiven Störungen: Update 2016, Teil 1; Die Akutbehandlung depressiver Episoden

- (3) *Augmentation eines Antidepressivums mit einem anderen Wirkstoff (z.B. Lithium oder atypische Antipsychotika), um die antidepressive Wirkung zu erhöhen.*
- (4) *Eine individuell angemessene Psychoedukation, psychotherapeutische Führung bzw. spezifische Psychotherapie gehören zu den Grundelementen jeder Behandlung.“*

„Gegenwärtig gibt es keine einheitliche Meinung zur Strategie bei Non-Response, da noch keine randomisierten, doppelblinden klinischen Studien vorliegen, welche diese Fragestellung ausreichend beantworten.“

„Bis zu 30% der unipolar depressiven Patienten leiden zusätzlich unter Angststörungen. SSRI und dual wirksame Antidepressiva, aber auch TZA und MAO-Hemmer, können ebenso wie KVT wirksam zur Behandlung eingesetzt werden.“

### S3-Leitlinie<sup>8</sup>

Desvenlafaxin wird in der Leitlinie nicht aufgeführt.

Folgende Dosierungen der SNRI werden angegeben:

Wirkstoff	Anfangsdosis [mg/Tag]	Standard-Tagesdosis [mg/Tag]	Serumkonzentration (Talspiegel vor Medikamenteneinnahme) [ng/ml]	Empfehlungsgrad Therapeutisches Medikamentenmonitoring (TDM)
<b>Selektive Serotonin-/ Noradrenalin- Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI)</b>				
Duloxetin	30–60	60	30–120	sollte
Venlafaxin	37,5–75	75–225	100–400 <sup>2</sup>	sollte

„Empfehlung 4-4:

Die Auswahl des Antidepressivums soll gemäß dem Sicherheits- und Interaktionsprofil, der Präferenz des Patient\*innen, der Erfahrung des Behandelnden sowie der anderen in Tabelle 27 genannten Kriterien erfolgen.

**Tabelle 27: Auswahlkriterien für Antidepressiva**

Kriterien	Erläuterungen und Beispiele
<b>Verfügbarkeit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zulassung in Deutschland</li> <li>Verfügbarkeit und GKV-Erstattungsfähigkeit in Deutschland (nicht für alle zugelassenen Antidepressiva gegeben)</li> </ul>
<b>Patient*innenpräferenz</b> siehe Kapitel 3.4 Partizipative Entscheidungsfindung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Darreichungsformen: oral, oral flüssig, Schmelztablette, i. v., intranasal</li> <li>Akzeptanz des potenziellen UAW-Profiles, z. B. bei jüngeren Patient*innen Belastung durch sexuelle Funktionsstörungen durch SSRI/SNRI</li> <li>Akzeptanz des Monitoring-Bedarfs (Frequenz von Blutentnahmen, EKG)</li> <li>Anwendungserfahrung mit früheren Antidepressiva-Behandlungen</li> </ul>
<b>Sicherheit</b> Siehe Kapitel 10.1 Ältere Patient*innen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nebenwirkungsprofil (siehe Anhang 4)</li> <li>Suizidrisiko: z. B. Gefahr der Überdosierung bei TZA (Einnahme einer Wochenration kann letal sein; im ambulanten Bereich daher nur Verschreibung kleiner Packungsgrößen); Risiko einer evtl. initialen Suizidalitätsverstärkung, z. B. bei SSRI und SNRI</li> <li>bei älteren Menschen mit somatischen Vorerkrankungen erhöhtes Nebenwirkungsrisiko und mehr potenziell gravierende Komplikationen; z. B. bei TZA Delir, kardi-ale Blockbildungen/Rhythmusstörungen, Harnverhalt</li> <li>je nach Wirkstoff unterschiedliches Risiko für das Auftreten von Absetzsyndromen (siehe Tabelle 32)</li> </ul>
<b>Komorbidität und Komedikation</b> siehe Kapitel 11 Komorbidität und 10.1 Ältere Patient*innen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kontraindikationen (siehe Anhang 4)</li> <li>Gefahr von Arzneimittelinteraktionen (siehe Anhang 4)</li> <li>potenzielle (negative oder positive) Effekte auf Komorbidität</li> </ul>
<b>Ansprechen</b> siehe Kapitel 5 Behandlung bei akuter depressiver Episode	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wirksamkeit und Verträglichkeit einer früheren Antidepressiva-Therapie</li> <li>bei positiver Familienanamnese Ansprechen bei erstgradigen Angehörigen</li> </ul>

<sup>8</sup> Nationale VersorgungsLeitlinie, Unipolare Depression, 2022, Version 3.2

<b>Ansprechen</b> siehe Kapitel 5 Behandlung bei akuter depressiver Episode	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wirksamkeit und Verträglichkeit einer früheren Antidepressiva-Therapie</li> <li>▪ bei positiver Familienanamnese Ansprechen bei erstgradigen Angehörigen</li> </ul>
<b>Handhabbarkeit, Anwendungserfahrung</b> siehe Kapitel 4.4.7 Monitoring	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Titrierung und Monitoring-Bedarf verschieden aufwändig, z. B. Blutbildkontrollen, EKG-Kontrollen u. a. (siehe Tabelle 28, Tabelle 29, Tabelle 30)</li> <li>▪ Anwendungserfahrung der Behandelnden mit einzelnen Antidepressiva</li> </ul>
<b>biologische Parameter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ derzeit keine ausreichende Evidenz, dass eine Entscheidungsfindung durch biologische Parameter erleichtert ist (siehe Kapitel 4.4.3.1 Metabolisierungsbesonderheiten und Genotypisierung)</li> </ul>

**Empfehlung 5-13:**

*Patient\*innen mit akuten schweren depressiven Episoden soll eine Kombinationsbehandlung mit medikamentöser Therapie und Psychotherapie empfohlen werden.*

**Empfehlung 5.14:**

*Wenn eine Kombinationstherapie von den Patient\*innen abgelehnt wird, sollen bei akuten schweren depressiven Episoden Psychotherapie oder medikamentöse Therapie gleichwertig als Monotherapie angeboten werden.*

**Empfehlung 6-1:**

*Die Einnahme des Antidepressivums soll 6–12 Monate über die Remission einer depressiven Episode hinaus empfohlen werden. In dieser Erhaltungsphase soll das Antidepressivum in gleicher Dosierung wie in der Akutphase fortgeführt werden.*

**Empfehlung 6.2:**

*Sofern keine Indikation für eine längerfristige Gabe im Sinne einer Rezidivprophylaxe besteht, soll das Antidepressivum nach Ende der Erhaltungsphase ausgeschlichen werden.*

**Empfehlung 6-3:**

*Patient\*innen mit 2–3 oder mehr depressiven Episoden und mit bedeutsamen funktionellen Einschränkungen in der jüngeren Vergangenheit (letzte 5 Jahre) sollte empfohlen werden, das Antidepressivum mindestens 2 Jahre lang zur Langzeitprophylaxe einzunehmen. Dabei sollte die gleiche Dosierung des Antidepressivums beibehalten werden, die bei der Akuttherapie wirksam war.*

**Empfehlung 7-15:**

*Bei Patient\*innen, die auf eine Monotherapie mit MAO-Inhibitoren, SNRI oder TZA trotz mit Standarddosierung (MAO-Inhibitoren) bzw. Serumspiegeln im therapeutischen Bereich (SNRI, TZA) nicht ansprechen, sollte die Dosis nicht erhöht werden.“*

**American College of Physicians ACP Leitlinie 2023**

Desvenlafaxin wird in der Leitlinie aufgeführt.

Wenn ein Antidepressivum der zweiten Generation für die akute Phase einer mittelschweren bis schweren Depression in der ambulanten Versorgung eingesetzt wird, sollten Kliniker:

- Ein Generikum anstatt eines teuren Originalpräparates verschreiben.
- Patienten informieren, dass bis zu 70% der Patienten während des ersten Behandlungsversuches keine Remission erreichen und bei mindestens 60% der Patienten mindestens eine Nebenwirkung auftritt.
- Die Behandlung mit einer minimalen Dosis beginnen und die Wahrscheinlichkeit der Nebenwirkungen und die Therapietreue zu verbessern.
- Wenn sich die Symptome nicht verbessern, sollte die Dosis schrittweise bis zum zugelassenen Maximum erhöht werden, bevor zu einer Zweit-Linientherapie gewechselt wird.
- Sobald eine Remission mit einem Antidepressivum der zweiten Generation erreicht wird, sollte die Therapie für weitere 4-9 Monate fortgesetzt werden.

Class	Drug	Usual Daily Dose Range	Average Annual Medicare Spending per Beneficiary, 2019	Common Adverse Events																	
				Agitation	Anxiety	Adhemia	Chest Pain	Constipation	Diarrhea	Dizziness	Dyspepsia	Headache	Hypotension (Orthostatic)	Innomia	Restlessnes	Somnolence	Anorexia/Weight Loss	Appetite Increase/Weight Gain	Nausea	Vomiting	Palpitations
SSRIs	Citalopram	20-40 mg	Generic: \$39 Brand-name: \$2685	✓	✓				✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Escitalopram	10-20 mg	Generic: \$78 Brand-name: \$3289					✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Fluoxetine	20-80 mg (90 mg/wk)	Generic: \$78 Brand-name: \$8130		✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Fluvoxamine	50-300 mg	Range: \$310-\$2450	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Paroxetine	20-50 mg	Generic: \$70-\$871 Brand-name: \$3668	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Sertraline	50-200 mg	Generic: \$53 Brand-name: \$3727	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
SNRIs	Desvenlafaxine	50 mg	Generic: \$67 Brand-name: \$2985		✓			✓		✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Duloxetine	20-60 mg	Generic: \$227 Brand-name: \$3056	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Levomilnacipran	40-120 mg	\$3451.73					✓				✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Venlafaxine	75-225 mg	Generic: \$170 Brand-name: \$6432.02	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Others	Bupropion	150-450 mg	Generic: \$141 Brand-name: \$16 616	✓	✓		✓	✓	✓	✓		✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Mirtazapine	15-45 mg	Generic: \$111 Brand-name: \$1280			✓		✓		✓				✓		✓					
	Nefazodone	100-600 mg	\$1015			✓		✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Trazodone	50-400 mg	Generic: \$59					✓	✓	✓		✓		✓			✓	✓	✓	✓	✓
	Vilazodone	20-40 mg	\$2087					✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Vortioxetine	5-20 mg	\$2687					✓	✓	✓							✓	✓			✓
Anxiolytic	Buspirone	15-30 mg	\$107.80					✓	✓		✓						✓				

### CANMAT-Leitlinie<sup>9</sup>

Desvenlafaxin wird in der Leitlinie als Erstlinien-Therapie aufgeführt.

<sup>9</sup> Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults

Line of treatment	Antidepressant	Daily dose <sup>1</sup>	Mechanism	Level of evidence
First line	Citalopram	20–40 mg	SSRI	●
	Escitalopram	10–20 mg	SSRI	●
	Fluoxetine	20–60 mg	SSRI	●
	Fluvoxamine	100–300 mg	SSRI	●
	Paroxetine	20–50 mg	SSRI	●
	Sertraline	50–200 mg	SSRI	●
	Desvenlafaxine	50–100 mg	SNRI	●
	Duloxetine	60–120 mg	SNRI	●
	Levomilnacipran*	40–120 mg	SNRI	●
	Venlafaxine-XR	75–225 mg	SNRI	●
	Bupropion	150–450 mg <sup>2</sup>	NDRI	●
	Mirtazapine	30–60 mg	$\alpha_2$ antagonist; 5-HT <sub>2</sub> antagonist	●
	Vilazodone*	20–40 mg	SRI; 5-HT <sub>1A</sub> agonist	●
	Vortioxetine	10–20 mg	SRI; 5-HT <sub>1A</sub> , 5-HT <sub>1B</sub> agonist; 5-HT <sub>1D</sub> , 5-HT <sub>3A</sub> , 5-HT <sub>7</sub> antagonist	●
Second line	Agomelatine #	25–50 mg	MT <sub>1</sub> , MT <sub>2</sub> agonist; 5-HT <sub>2</sub> antagonist	●
	Mianserin #	30–90 mg	$\alpha_2$ antagonist; 5-HT <sub>2</sub> antagonist	●
	Milnacipran #	50–200 mg	SNRI	●
	Amitriptyline	75–300 mg	TCA	●
	Clomipramine	150–300 mg	TCA	●
	Desipramine	100–300 mg	TCA	●
	Doxepin	75–300 mg	TCA	●
	Imipramine	75–300 mg	TCA	●
	Nortriptyline	75–150 mg	TCA	●
	Protriptyline	30–60 mg	TCA	●
	Trimipramine	75–300 mg	TCA	●
	Moclobemide	150–450 mg <sup>3</sup>	RIMA	●
	Trazodone	150–400 mg	SRI; 5-HT <sub>2</sub> antagonist	●
	Quetiapine	150–300 mg	DA, 5-HT, $\alpha_1$ & $\alpha_2$ antagonist; NRI	●
Third line	Dextromethorphan-bupropion* #	45mg/105mg-90mg/210mg	NMDA antagonist; NDRI, sigma-1 agonist	●
	Nefazodone #	300–600 mg	SRI, 5-HT <sub>2</sub> antagonist	●
	Selegiline transdermal #	6–12 mg	MAO-B inhibitor	●
	Phenelzine	45–90 mg	MAO inhibitor	●
	Tranylcypromine	30–60 mg	MAO inhibitor	●
	Reboxetine #	8–12 mg	NRI	●

● Level 1; ● Level 2; ● Level 3; ● Level 4.

## Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

### Head-to-head-Studien (Fachinformation):

- Zwei Studien zum Vergleich von Desvenlafaxin und retardiertem Venlafaxin gegenüber Placebo wurden mit variablen Dosen Desvenlafaxin von 200 bis 400 mg pro Tag durchgeführt. In einer Studie zeigte weder Desvenlafaxin (200 bis 400 mg/Tag) noch Venlafaxin (75 bis 150 mg/Tag) Unterschiede im Vergleich zum Placebo. In der zweiten Studie wurden mit retardiertem Venlafaxin (150 bis 225 mg/Tag) bessere Ergebnisse als mit Placebo erzielt, während für Desvenlafaxin (200 bis 400 mg/Tag) kein Unterschied gegenüber dem Placebo verzeichnet wurde.
- In einer weiteren Studie wurden Desvenlafaxin (50 bis 100 mg/Tag) und Duloxetin (60 mg/Tag) mit Placebo verglichen. Bei einer unbereinigten Analyse von Mehrfachvergleichen war Desvenlafaxin 100 mg/Tag mit einer Wirksamkeit ähnlich Duloxetin dem Placebo überlegen. Bei dieser Studie unterschied sich Desvenlafaxin 50 mg/Tag nicht von Placebo.

### Netzwerk-Metaanalysen, Metaanalysen, Reviews:

- In einer Netzwerk-Meta-Analyse von Cipriani et al.<sup>10</sup> belegte Desvenlafaxin in einem Vergleich von

<sup>10</sup> Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2018;7;391:1357–66.

21 Antidepressiva den 20. Platz in Bezug auf die Wirksamkeit (response rate), was auf eine schwächere Wirksamkeit gegenüber Venlafaxin (Platz 4) und Duloxetin (Platz 3) hindeuten könnte. Bezüglich der Verträglichkeit (Abbruchrate) lagen Venlafaxin, Desvenlafaxine und Duloxetin auf Platz 13, 14 bzw. 15.

- In einem Review analysierte Poitras et al.<sup>11</sup> die vergleichende klinische Wirksamkeit von Desvenlafaxin zu Venlafaxin in der Behandlung von Major Depression bei Erwachsenen. Es liessen sich keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Arzneimitteln ermitteln.
- In einer Netzwerk-Meta-Analyse von Kishi et al.<sup>12</sup>, in welcher die Langzeit-Wirksamkeit (6 Monate), Akzeptanz, Verträglichkeit und Sicherheit von Antidepressiva zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Major Depression (MDD) in der Erhaltungsphase untersucht wurde, zeigte Desvenlafaxin einen Risikoquotienten (RR) für einen Rückfall von 0.527 (95%-KI 0.347–0.787) im Vergleich zu Placebo. Die Risikoquotienten für Venlafaxin und Duloxetin betragen: 0.555 (95%-KI 0.386–0.784) bzw. 0.447 (95%-KI 0.273–0.719).

Desvenlafaxin und Venlafaxin wiesen in der Erhaltungsphase eine ausgewogene Wirksamkeit, Akzeptanz und Verträglichkeit auf. Bei Desvenlafaxin bestand jedoch sowohl in der Erhaltungs- als auch in der Akutphase das Risiko von Übelkeit/Erbrechen.

- In einer Metaanalyse von Coleman et al.<sup>13</sup> wurde gezeigt, dass Desvenlafaxin in Bezug auf die Wirksamkeit Venlafaxin nicht unterlegen ist und einen Vorteil in Bezug auf weniger Übelkeit hat.

#### Dosierung und unerwünschte Nebenwirkungen:

Gemäss der Zulassungsinhaberin zeigen Studien, dass Dosierungen über 50 mg/Tag keinen signifikanten zusätzlichen Nutzen in der Wirksamkeit bringen, während die Verträglichkeit bei höheren Dosen abnimmt. Gemäss UpToDate<sup>14</sup> erfolge in einer gepoolten Analyse von 9 randomisierten Studien ein Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen wie folgt:

- Placebo: 3% der Patienten
- Desvenlafaxin 50 mg/Tag: 4%
- Desvenlafaxin 100 mg/Tag: 8%
- Desvenlafaxin 200 mg/Tag: 14%
- Desvenlafaxin 400 mg: 18%

Die empfohlene Dosis Desvenlafaxin beträgt 50 mg. Bei Dosen von mehr als 50 mg pro Tag wurde kein zusätzlicher Nutzen nachgewiesen, hingegen kamen unerwünschte Wirkungen und Abbrüche bei höheren Dosen häufiger vor. Unklar ist, ob bei Patienten, die auf Desvenlafaxin nicht oder ungenügend angesprochen haben, eine Dosiserhöhung wirksam ist. Venlafaxin kann hingegen eine Dosiserhöhung erfordern (Standardtagesdosis 75-225 mg<sup>15</sup>).

Das Sicherheitsprofil von Desvenlafaxin ist gegenüber Venlafaxin vergleichbar. Gemäss Fachinformation tritt Übelkeit sowohl unter Desvenlafaxin als auch unter Venlafaxin sehr häufig auf. Gewichts- und Libidoabnahme, erektile Dysfunktion und Libidoabnahme wurden sowohl unter Desvenlafaxin als auch unter Venlafaxin häufig beobachtet. Bei indirekten Vergleichen konnte für Desvenlafaxin ein Vorteil in Bezug auf weniger Übelkeit gegenüber Venlafaxin ermittelt werden. Es gibt jedoch keine direkten Vergleichsstudien, die einen signifikanten Unterschied betreffend die Nebenwirkungen zwischen Desvenlafaxin und Venlafaxin belegen. Gemäss UpToDate<sup>16</sup> könnte Desvenlafaxin gegenüber anderen serotonergen Arzneimitteln weniger sexuelle Funktionsstörungen verursachen, wobei es keine direkten Vergleiche gibt. Im Gegensatz zu Duloxetin kann Desvenlafaxin und Venlafaxin den Blutdruck erhöhen. Die Nebenwirkungen der SNRI werden gem. UpToDate wie folgt zusammengefasst:

<sup>11</sup> Poitras V, Visintini S. Desvenlafaxine versus venlafaxine for the treatment of adult patients with major depressive disorder: A review of the comparative clinical and cost-effectiveness. Ottawas: CADHT; 2017 Oct. CADTH rapid response report: summary with critical appraisal.

<sup>12</sup> Kishi T, Ikuta T, Sakuma K, Okuya M, et al. Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis. Mol Psychiatry 2023;28:402–9.

<sup>13</sup> Coleman KA, Xavier VY, Palmer TL et al. An indirect comparison of the efficacy and safety of DESVENLAFAX-INE and VENLAFAXINE using placebo as the common comparator. CNS Spectr. 2012 Sep;17(3):131-41.

<sup>14</sup> Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors: Pharmacology, administration, and side effects; topic last updated: 05. Dezember 2023

<sup>15</sup> Nationale VersorgungsLeitlinie, Unipolare Depression, 2022, Version 3.2

<sup>16</sup> Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors: Pharmacology, administration, and side effects; topic last updated: 05. Dezember 2023

Wirkstoff	Desvenlafaxin	Venlafaxin	Duloxetine
anticholinergisch	0	0	0
Schläfrigkeit	0	1+	0
Schlaflosigkeit / Unruhe	1+	1+	1+
orthostatische Hypotonie	0	0	0
QTc-Verlängerung	0	0 bis 1+	0
gastrointestinale Toxizität	2+	2+	2+
Gewichtszunahme	unbekannt	0 bis 1+	0 bis 1+
sexuelle Dysfunktion	1+	3+	1+

Legende:

0: keine; 1+: gering; 2+: tief; 3+: moderat; 4+: hoch

In der American College of Physicians (ACP) Leitlinie 2023 wird die folgende Gegenüberstellung der Nebenwirkungen von SNRI aufgeführt:

Class	Drug	Usual Daily Dose Range	Average Annual Medicare Spending per Beneficiary, 2019	Common Adverse Events																			
				Agitation	Anxiety	Asthenia	Chest Pain	Constipation	Diarrhea	Dizziness	Dyspepsia	Headache	Hypotension (Orthostatic)	Insomnia	Restlessness	Somnolence	Anorexia/Weight Loss	Appetite Increase/Weight Gain	Nausea	Vomiting	Palpitations	Sexual Dysfunction	
SNRIs	Desvenlafaxine	50 mg	Generic: \$567 Brand-name: \$2985		✓			✓		✓				✓	✓		✓		✓		✓		✓
	Duloxetine	20-60 mg	Generic: \$227 Brand-name: \$3056	✓	✓			✓	✓	✓	✓				✓		✓		✓	✓	✓	✓	✓
	Levomilnacipran	40-120 mg	\$3451.73					✓						✓			✓		✓	✓	✓	✓	✓
	Venlafaxine	75-225 mg	Generic: \$170 Brand-name: \$6432.02	✓	✓	✓		✓	✓	✓				✓		✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓

In der CANMAT-Leitlinie wird die folgende Gegenüberstellung der Nebenwirkungen von SNRI aufgeführt:

	Nausea	Vomiting	Constipation	Diarrhea	Dry mouth	Headaches	Dizziness	Somnolence	Nervousness	Anxiety	Agitation	Insomnia	Fatigue	Sweating	Asthenia	Tremor	Anorexia	Incr. appetite
<b>SNRIs</b>																		
Desvenlafaxine <sup>1</sup>	22	3	9	11	11	20	13	4	<1	3	0	9	7	10		2	5	2
Duloxetine	20	5	11	8	15		9	7		3		11	8	6		3	8	
Levomilnacipran	17	5	9		10	17	8			2		6		9			3	
Milnacipran <sup>2</sup>	37	7	16		5	18	10			4		12		9		2	2	
Venlafaxine-IR		6	15	8	22	25	19	23	13	6	2	18		12	12	5	11	
Venlafaxine-XR	31	4	8	8	12	26	20	17	10	2	3	17		14	8	5	8	

Legende:

weiss: 0-9%; gelb: 10-29%; rot: ≥ 30%; 1: Daten zu 50 mg-Dosis

Metabolisierung:

Im Unterschied zu Venlafaxin wird Desvenlafaxin nicht von CYP2D6 metabolisiert, sondern hauptsächlich renal ausgeschieden. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist daher keine Dosisanpassung erforderlich. Im Weiteren haben klinische Studien gezeigt, dass Desvenlafaxin bei einer Tagesdosis von 100 mg keine klinisch relevante Wirkung auf den CYP2D6-Metabolismus hat. Somit weist Desvenlafaxin gegenüber Venlafaxin ein geringeres Interaktionspotenzial bezüglich kombinierten CYP2D6-Substraten oder -Inhibitoren. Eine klinische Relevanz besteht jedoch nach derzeitigem Kenntnisstand allenfalls für die kleine Gruppe von Patienten mit genetisch bedingtem schwachem CYP2D6-Metabolismus<sup>17</sup>.

Wirksamkeit Desvenlafaxin:

In den Studien zeigte sich Desvenlafaxin gegenüber Placebo überlegen, gemessen an der Verbesserung des Gesamtwertes auf der 17-Punkte umfassenden Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D<sub>17</sub>) und der Clinical Global Impressions Improvement Scale (CGI-I). Die gemeinsame Analyse dieser

<sup>17</sup> DAZ, Desvenlafaxin nicht besser als Venlafaxin, 22.09.2022

Studien ergab eine durchschnittliche Differenz zum Placebo bei der Änderung gegenüber dem Ausgangswert auf der HAM-D<sub>17</sub>-Skala von 1.5 (0.9, 2.1), 2.2 (1.4, 2.9) und 2.4 (1.2, 3.6) für Tagesdosen von 50 mg, 100 mg und 200 mg. Etwa 55% bzw. 61% der Patienten aus der Verum-Gruppe erreichten einen CGI-I-Wert von 1 oder 2, entsprechend einer sehr starken bzw. starken Verbesserung des allgemeinen Befindens. Nach Anwendung von Placebo waren es 45%<sup>18</sup>.

In der Studie 1 waren höheren Dosen von Desvenlafaxin nicht effektiver als die 50-mg/Tag-Dosis. In der Studie 2 wurde nur die 50-mg/Tag-Dosis untersucht.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

Desvenlafaxin ist der aktive Hauptmetabolit von Venlafaxin. Die Wirksamkeit von Desvenlafaxin wurde in vier randomisierten, doppelblinden Kurzzeitstudien (8 Wochen) und zwei Studien zur Rezidivprophylaxe an Patienten mit Major Depression in Dosierungen von 50 bis 400 mg pro Tag untersucht. Dabei war Desvenlafaxin gemessen an der Verbesserung der Werte auf etablierten Skalen (HAM-D<sub>17</sub> und CGI-I) gegenüber Placebo überlegen. Ein Wirksamkeitsvorteil gegenüber Venlafaxin und Duloxetin konnte nicht gezeigt werden. Desvenlafaxin ist gegenüber Venlafaxin nicht besser verträglich, in indirekten Vergleichen zeigte Desvenlafaxin jedoch einen geringen Vorteil in Bezug auf weniger Übelkeit. Desvenlafaxin wird hauptsächlich renal ausgeschieden und nicht von CYP2D6 metabolisiert.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

Die empfohlene Dosis Desvenlafaxin beträgt 50 mg einmal täglich. Der therapeutische Dosierungsbereich beträgt 50 bis 200 mg einmal täglich.

Es werden Packungen mit den Dosisstärken zu 50 mg und 100 mg angeboten, mit jeweils 28 und 100 Retardtabletten. Ausgehend von der empfohlenen Dosis von 50 mg decken die Packungen den Bedarf von 28 bzw. 100 Tagen ab.

Die Behandlung soll über mehrere Monate oder länger fortgesetzt werden, dabei kann ein Verwurf entstehen.

#### **Beurteilung durch Zulassungsbehörden**

##### **Swissmedic**

Die Zulassung von DESVENEURAX durch die Swissmedic erfolgte in Anwendung von Artikel 14 Absatz 1 Buchstabe a<sup>bis</sup> des Heilmittelgesetzes (HMG) gestützt auf die Zulassung von DESVENEURAX 50 mg und 100 mg, Retardtabletten in Österreich. Die Wirksamkeit und Sicherheit von DESVENEURAX Retardtabletten wurde nur summarisch geprüft.

##### **EMA**

EMA lehnte 2009 die Zulassung von Desvenlafaxin (ELLEFORE) ab.

Im Bericht<sup>19</sup> zur Begründung der Rücknahme des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen heisst es:

*„The benefit-risk of desvenlafaxine is not positive. The overall efficacy documentation is not convincing. Relative to the mother compound venlafaxine, desvenlafaxine appears less effective with a similar safety and tolerability profile. The clinical value of such a product is questioned:*

- *Evidence with respect to short-term efficacy is considered insufficient as only two of the fixed dose studies employed a dose range that is consistent with the proposed dose (studies 332 and 333) and as the results of these studies are mixed.*
- *Maintenance of effect was not demonstrated in the dose range that is proposed.*
- *The number of elderly included in the studies is not sufficient for demonstrating efficacy and safety in patients 65 years or older and is not sufficient for determining the adequate dose in this age group.“*

<sup>18</sup> Fachinformation DESVENEURAX, genehmigt per 22.11.2024

<sup>19</sup> Withdrawal Assessment Report for Ellefore, Doc. Ref: EMEA/45054/2009, 22 January 2009

## **FDA**

Desvenlafaxin (PRISTIQ) wurde per 29. Februar 2008 in folgender Indikation zugelassen:

*„Pristiq, a selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI), is indicated for the treatment of major depressive disorder (MDD) [see Clinical Studies (14) and Dosage and Administration (2.1)]. The efficacy of Pristiq has been established in four 8-week, placebo-controlled studies of outpatients who met DSM-IV criteria for major depressive disorder.“*

## **Beurteilung ausländischer Institute**

Bemerkung BAG: Aktuell gibt es **keine** Beurteilung für DESVENEURAX

## **IQWiG und G-BA, NICE/ SMC/ NCPE, HAS, TLV, Kanada**

Keine Beurteilungen

## **Expertengutachten**

Die Zulassungsinhaberin reicht einen Empfehlungsbericht zur Anwendung von Desvenlafaxin bei Major Depression vom Dezember 2023.

Basierend auf den klinischen Erfahrungen von Psychiatrieexperten, welche von der Firma Neuraxpharm zu einem Treffen eingeladen wurden, kann Desvenlafaxin als Erstlinien- oder Zweitlinien-SNRI bei folgenden Patientengruppen in Betracht gezogen werden:

- Junge, noch nicht behandelte Patienten.
- Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Depression, welche durch Apathie, geringe Motivation, Anhedonie und/oder psychomotorische Hemmung gekennzeichnet sind oder bei anhaltenden Symptomen trotz früherer Antidepressiva.
- Patienten mit Multimorbidität und Polypharmazie.
- Perimenopausale Frauen mit vasomotorischen Symptomen.
- Patienten mit Drogen- oder Alkoholmissbrauch.
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und/oder hohem Risiko von Wechselwirkungen (z.B. HIV, Krebs).

Als Zweitlinientherapie wird Desvenlafaxin bei älteren Patienten und/oder bei Patienten mit Bluthochdruck empfohlen.

## **Medizinischer Bedarf**

Desvenlafaxin bietet eine Behandlungsoption für Patienten mit Major Depression und erweitert teilweise die Gruppe der SNRI, bestehend aus Venlafaxin und Duloxetin. Basierend auf den vorhandenen Daten und den postulierten Wirkungsmechanismus kann davon ausgegangen werden, dass Desvenlafaxin und Venlafaxin ein vergleichbares Profil aufzeigen. Zusätzlich kann davon ausgegangen werden, dass Desvenlafaxin nach einem Therapieversagen nach Venlafaxin keine Behandlungsoption darstellt.

In den Studien zeigte Desvenlafaxin gegenüber Placebo überlegene Wirksamkeit sowohl in der Akutphase als auch in der Erhaltungstherapie. Hingegen konnte für Desvenlafaxin kein Vorteil bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber Venlafaxin und Duloxetin gezeigt werden. Das Sicherheitsprofil von Desvenlafaxin und Venlafaxin ist vergleichbar. Aufgrund einer einfacheren Metabolisierung benötigen Patienten mit Leberfunktionsstörung unter Desvenlafaxin keine Dosisanpassung im Gegensatz zu Venlafaxin. Infolge eines potenziell geringeren Interaktionspotenzials könnte sich Desvenlafaxin allenfalls besser für Patienten mit Polypharmazie eignen. Daten dazu liegen nicht vor. Der medizinische Bedarf ist aufgrund der zahlreichen Therapiealternativen nicht ungedeckt. Der medizinische Mehrnutzen von Desvenlafaxin ist wegen der fehlenden Vorteile gegenüber den etablierten Alternativen Duloxetin und vor allem Venlafaxin nicht vorhanden.

## **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

DESVENEURAX stellt eine weitere therapeutische Option innerhalb der selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI) in der Behandlung von Major Depression dar. Aufgrund des identischen Wirkungsmechanismus zu Venlafaxin stellt es für diesen Wirkstoff keine Therapiealternative bei Therapieversagen dar.

Die angebotenen Packungen zu 50 mg und 100 mg mit jeweils 28 und 100 Retardtabletten decken ca. den Monatsbedarf bzw. den Bedarf von 3 Monaten ab.

Das BAG beurteilt Desvenlafaxin als vergleichbare Alternative zu Venlafaxin innerhalb der SNRI-Wirkstoffklasse.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass Desvenlafaxin keinen Wirksamkeitsvorteil gegenüber Venlafaxin aufweist. Bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit gibt es keine klinisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffen.

Desvenlafaxin wird in den europäischen Leitlinien nicht aufgeführt. Gemäss der amerikanischen Leitlinie<sup>20</sup> beträgt die empfohlene Dosis von Desvenlafaxin 50 mg/Tag. Für Dosen über 50 mg/Tag wurde kein zusätzlicher Nutzen nachgewiesen, hingegen nahm bei höheren Dosen die Verträglichkeit ab. Entsprechend ist es unklar, wann eine höhere Dosis als 50 mg/Tag angewendet werden soll und ob Patienten, welche auf eine Dosis von 50 mg/Tag nicht ausreichend ansprechen, von einer Dosiserhöhung profitieren.

Auf Basis der aktuellen Datenlage lässt sich kein Zusatznutzen von Desvenlafaxin gegenüber Venlafaxin oder anderen Antidepressiva feststellen. Unter Berücksichtigung des Zulassungsverfahrens durch die Swissmedic (Artikel 14 Abs. 1 Buchst. a<sup>bis</sup> HMG) und aufgrund fehlender Vorteile bezüglich Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Therapieadhärenz beurteilt das BAG DESVENEURAX als ein Nachfolgepräparat von EFEXOR ER.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- aufgrund des folgenden Preisvergleichs für DESVENEURAX, 28 Retardtabletten, 50 mg:

Arzneimittel	Wirkstoff / Dosis	Packung [Stk.]	FAP [Fr.]	Tagestherapie-dosis [mg]	Tagestherapie-kosten [Fr.]
Venlafaxin-Mepha ER	Venlafaxin 75 mg	28	12.95	75	0.4625
Venlafaxin ER Sandoz	Venlafaxin 75 mg	28	12.72	75	0.4543
Venlafaxin Spirig HC Retard	Venlafaxin 75 mg	28	12.03	75	0.4296
Venlafaxin Viatrix ER	Venlafaxin 75 mg	28	12.94	75	0.4621
Venlafaxin ret Zentiva	Venlafaxin 75 mg	28	12.95	75	0.4625
Venlax ER	Venlafaxin 75 mg	28	11.25	75	0.4018
TQV-Niveau Desvenaurax 50 mg [Fr.]					0.4455
TQV-Preis Desvenaurax 50 mg, 28 Retardtabl. [Fr.]					12.47

- ohne Innovationszuschlag,
- ohne Berücksichtigung eines Auslandpreisvergleichs, da das BAG (21916) DESVENEURAX von Neuraxpharm Switzerland AG als ein Nachfolgepräparat von EFEXOR ER beurteilt. Entsprechend erfolgt der Vergleich ausschliesslich anhand des durchschnittlichen Preises der Venlafaxin-Generika gemäss Art. 65<sup>ter</sup> Abs. 3 KVV,
- unter Einhaltung der Preisrelationen entsprechend dem Durchschnitt der Preiseinschläge der Vergleichsarzneimittel ergeben sich die folgenden maximal wirtschaftlichen Preise:

Packung	FAP [Fr.]	Preiseinschlag nach Ø Vergleichsarzneimittel
Retardtabletten, 50 mg, 28 Stk.	Fr. 12.47	n.a.
Retardtabletten, 50 mg, 100 Stk.	Fr. 44.00	- 1.23%
Retardtabletten, 100 mg, 28 Stk.	Fr. 21.90	- 12.21%
Retardtabletten, 100 mg, 100 Stk.	Fr. 77.33	- 1.13%

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Retardtabletten, 50 mg, 28 Stk.	Fr. 12.47	Fr. 30.00
Retardtabletten, 50 mg, 100 Stk.	Fr. 44.00	Fr. 64.25
Retardtabletten, 100 mg, 28 Stk.	Fr. 21.90	Fr. 40.25
Retardtabletten, 100 mg, 100 Stk.	Fr. 77.33	Fr. 100.50

<sup>20</sup> Nonpharmacologic and Pharmacologic Treatments of Adults in the Acute Phase of Major Depressive Disorder: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians, 2023

- ohne Limitierung,
- mit folgender Auflage:  
Das BAG wird im Rahmen der Überprüfung der Aufnahmebedingungen alle drei Jahre prüfen, ob für (21916) DESVENEURAX in den europäischen oder schweizerischen Leitlinien aktuelle Dosierungs-Empfehlungen existieren. Beim Vorhandensein entsprechender Angaben/Empfehlungen sollen die Leitlinien beigezogen werden, um den Mittelwert für die Erhaltungsdosis zu bestimmen und anhand dieser die durchschnittlichen Tagestherapiekosten zu berechnen.