

**Agomelatyna (Valdoxan®)  
w leczeniu dużych epizodów  
depresyjnych u dorosłych**

**Analiza kliniczna**

Warszawa 2013



**Autorzy raportu:**

██████████

**Wkład pracy:**

██████████

██████████

██████████

██████████

**Adres do korespondencji:**

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Servier Polska Sp. z o.o.  
ul. Jana Kazimierza 10  
01-248 Warszawa  
Polska

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

████████████████████  
████████████████████  
████████████████████  
████████████████████  
████████████████████  
████████████████████



## SPIS TRESCI

<b>SPIS TRESCI</b> .....	<b>5</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>11</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>15</b>
<b>1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO</b> .....	<b>22</b>
<b>2 CEL ANALIZY</b> .....	<b>23</b>
<b>3 METODYKA</b> .....	<b>25</b>
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	25
3.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	26
3.3 Kryteria wykluczenia badań.....	27
3.4 Strategia ekstrakcji danych.....	27
3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań	27
3.6 Metody syntezy danych .....	29
<b>4 WYNIKI</b> .....	<b>31</b>
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych .....	31
4.1.1 Wytyczne praktyki klinicznej	31
4.1.2 Przeglądy systematyczne i metaanalizy .....	32
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych .....	37
4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego	39
4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	45
4.2.3 Opis populacji.....	49
4.2.4 Opis punktów końcowych .....	61
4.2.5 Ocena skuteczności .....	63
4.2.5.1 Agomelatyna w porównaniu z fluoksetyną .....	63
4.2.5.1.1 Nasilenie depresji wg skali HAM-D .....	64
4.2.5.1.2 Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D .....	64
4.2.5.1.3 Remisja wg skali HAM-D .....	65
4.2.5.1.4 Ocena snu wg skali HAM-D	65



4.2.5.1.5	Zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I .....	65
4.2.5.1.6	Odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I	66
4.2.5.1.7	Remisja wg skali CGI-I	66
4.2.5.1.8	Nasilenie depresji wg skali CGI-S .....	66
4.2.5.1.9	Nasilenie lęku wg skali HAM-A	67
4.2.5.2	Agomelatyna w porównaniu z paroksetyną .....	69
4.2.5.2.1	Nasilenie depresji wg skali HAM-D .....	69
4.2.5.2.2	Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D .	70
4.2.5.2.3	Remisja wg skali HAM-D .....	70
4.2.5.2.4	Nasilenie depresji wg skali MADRS .....	71
4.2.5.2.5	Odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I	71
4.2.5.2.6	Nasilenie depresji wg skali CGI-S .....	72
4.2.5.2.7	Nasilenie lęku wg skali HAM-A .....	72
4.2.5.2.8	Ocena funkcji seksualnych wg skali ASEX .....	75
4.2.5.2.9	Objawy odstawienne	75
4.2.5.3	Agomelatyna w porównaniu z sertralina.....	.. 78
4.2.5.3.1	Nasilenie depresji wg skali HAM-D	78
4.2.5.3.2	Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D .....	78
4.2.5.3.3	Remisja wg skali HAM-D .....	79
4.2.5.3.4	Zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I .....	79
4.2.5.3.5	Odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I	79
4.2.5.3.6	Remisja wg skali CGI-I .....	80
4.2.5.3.7	Nasilenie depresji wg skali CGI-S .....	80
4.2.5.3.8	Nasilenie lęku wg skali HAM-A .....	80
4.2.5.3.9	Ocena jakości snu na podstawie zapisów aktygraficznych oraz kwestionariusza LSEQ	81
4.2.5.4	Agomelatyna w porównaniu z wenlafaksyną .....	85
4.2.5.4.1	Nasilenie depresji wg skali HAM-D .....	85
4.2.5.4.2	Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D .....	85
4.2.5.4.3	Ocena snu wg skali HAM-D .....	85
4.2.5.4.4	Nasilenie depresji wg skali MADRS .....	85
4.2.5.4.5	Odpowiedź na leczenie wg skali MADRS .....	86

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

4.2.5.4.6	Remisja wg skali MADRS.....	86
4.2.5.4.7	Zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I .....	86
4.2.5.4.8	Nasilenie lęku wg skali HAM-A .....	87
4.2.5.4.9	Ocena anhedonii wg skali SHAPS.....	87
4.2.5.4.10	Ocena jakości snu wg kwestionariusza LSEQ.....	87
4.2.5.4.11	Ocena funkcji seksualnych wg Sex FX Scale	89
4.2.5.5	Agomelatyna w porównaniu z komparatorem połączonym .....	94
4.2.5.5.1	Nasilenie depresji wg skali HAM-D .....	95
4.2.5.5.2	Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D	98
4.2.5.5.3	Remisja wg skali HAM-D .....	99
4.2.5.5.4	Ocena snu wg skali HAM-D .....	100
4.2.5.5.5	Nasilenie depresji wg skali MADRS	101
4.2.5.5.6	Zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I .....	102
4.2.5.5.7	Odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I .....	102
4.2.5.5.8	Remisja wg skali CGI-I .....	104
4.2.5.5.9	Nasilenie depresji wg skali CGI-S .....	105
4.2.5.5.10	Nasilenie lęku wg skali HAM-A .....	105
4.2.5.5.11	Ocena snu wg kwestionariusza LSEQ (podskala Jakość Snu).....	106
4.2.6	Ocena bezpieczeństwa	109
4.2.6.1	Agomelatyna w porównaniu z fluoksetyną .....	109
4.2.6.2	Agomelatyna w porównaniu z paroksetyną .....	111
4.2.6.3	Agomelatyna w porównaniu z sertralina.....	117
4.2.6.4	Agomelatyna w porównaniu z wenlafaksyną	118
4.2.6.5	Agomelatyna w porównaniu z komparatorem połączonym .....	122
4.2.6.5.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	123
4.2.6.5.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane.	124
4.2.6.5.3	Działania niepożądane leku .....	125
4.2.6.5.4	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.	125
4.2.6.5.5	Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności.....	127
4.2.6.5.6	Samobójstwa i próby samobójcze .....	128
4.2.6.5.7	Ból głowy .....	129



4.2.6.5.8	Nudności .....	129
4.2.6.5.9	Infekcja górnych dróg oddechowych.....	131
4.2.6.5.10	Suchość w jamie ustnej....	131
4.2.6.5.11	Biegunka ..	132
4.2.6.5.12	Senność.....	133
4.2.6.5.13	Ból brzucha .....	134
4.2.6.5.14	Zawroty głowy .....	135
4.2.6.5.15	Wymioty .....	135
4.2.6.5.16	Grypa lub objawy grypopodobne .....	136
4.2.6.5.17	Zwiększone pocenie.....	136
4.2.6.5.18	Zaparcia .....	137
4.2.6.5.19	Zmęczenie.....	.. 138
4.2.6.5.20	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych.....	139
4.2.7	Podsumowanie wpływu agomelatyny na sen .....	140
4.2.7.1	Ocena wg skali HAM-D.....	140
4.2.7.2	Ocena na podstawie zapisów aktygraficznych	141
4.2.7.3	Ocena na podstawie skali LSEQ .....	141
4.2.8	Podsumowanie wpływu agomelatyny na anhedonię.....	144
4.2.9	Podsumowanie wpływu agomelatyny na odczuwanie lęku	145
4.3	OGRANICZENIA ANALIZY.....	147
<b>5</b>	<b>DYSKUSJA.....</b>	<b>149</b>
5.1	Dostępne dane i zastosowane metody .....	149
5.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	149
5.2.1	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny.....	149
5.2.2	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny .....	150
5.2.3	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny i sertraliny.....	151
5.2.4	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny i wenlafaksyny...	152
5.2.5	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego	153
5.3	Wyniki innych analiz .....	154
5.3.1	Wytyczne praktyki klinicznej.....	154



Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

5.3.2 Przeglądy systematyczne.....	155
5.3.3 Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA.....	156
<b>6 WNIOSKI.....</b>	<b>170</b>
<b>7 ANEKS.....</b>	<b>171</b>
7.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 23.09.2013.....	171
7.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych w bazie EMBASE na dzień 23.09.2013.....	172
7.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych w bazie Cochrane na dzień 23.09.2013.....	173
7.4 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).	174
7.5 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp. <sup>2</sup>	177
7.6 Lista randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego	178
7.7 Lista badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego	179
7.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych i wtórnych wraz z powodem odrzucenia.....	180
7.9 Badania kliniczne w toku dotyczące agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych (opracowanie własne na podstawie baz danych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com).....	183
7.10 Zestawienie i krytyczna ocena badań klinicznych włączonych do analizy....	184
7.11 Skale wykorzystane w ocenie stanu pacjenta w odnalezionych badaniach pierwotnych.....	195
7.11.1 Skala oceny depresji Hamiltona (HAM-D)	195
7.11.2 Skala oceny depresji Montgomery-Asberg (MADRS).....	199
7.11.3 Skale ogólnej oceny klinicznej CGI.....	204
7.11.4 Skala oceny lęku Hamiltona (HAM-A)	205
7.11.5 Skala oceny funkcji seksualnych (Sex FX scale) <sup>22</sup>	207



---

7.11.6 Kwestionariusz oceny snu Leeds (LSEQ)	207
7.11.7 Skala przyjemności Snaitha–Hamiltona (SHAPS)	209
7.11.8 Arizona Sexual Experience Scale (ASEX)	210
7.12 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	212
<b>SPIS TABEL .....</b>	<b>214</b>
<b>SPIS RYCIN .....</b>	<b>219</b>
<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>222</b>

## SKRÓTY I AKRONIMY

ACA	analiza dostępnych przypadków (ang. <i>Available Case Analysis</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CGI	Skala Ogólnej Oceny Klinicznej (ang. <i>Clinical Global Impressions</i> )
CGI-I	Skala Ogólnej Oceny Klinicznej – Poprawa (ang. <i>Clinical Global Impression – Improvement</i> )
CGI-S	Skala Ogólnej Oceny Klinicznej – Nasilenie Objawów (ang. <i>Clinical Global Impressions – Severity</i> )
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, działający w ramach Europejskiej Agencji Leków, EMA (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i> )
DSM	klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> )
DESS	Lista Kontrolna Objawów Odstawiennych (ang. <i>Discontinuation Emergent Signs and Symptoms</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
HAM-A	Skala Oceny Lęku Hamiltona (ang. <i>Hamilton Anxiety Scale</i> )
HAM-D	Skala Oceny Depresji Hamiltona (ang. <i>Hamilton Depression Rating Scale</i> )
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
IMAO	Inhibitory Monoaminooksydazy (ang. <i>Monoamine oxidase inhibitors</i> )
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Inter-</i>



*national Network of Agencies for Health Technology Assessment)*

ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention-To-Treat</i> )
LSEQ	Kwestionariusz Oceny Snu Leeds (ang. <i>Leeds Sleep Evaluation Questionnaire</i> )
MADRS	Skala Oceny Depresji Montgomery-Asberg (ang. <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i> )
MCID	minimalna, klinicznie istotna różnica (ang. <i>minimal clinically important difference</i> )
MD	średnia różnica (ang. <i>Mean Difference</i> )
MDD	duże zaburzenie depresyjne, duża depresja (ang. <i>Major Depression Disorder</i> )
MDE	duży epizod depresyjny (ang. <i>Major Depressive Episode</i> )
MINI	„Mały międzynarodowy wywiad neuropsychiatryczny” (ang. <i>Mini-International Neuropsychiatric Interview</i> )
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie
p	poziom krytyczny testu (ang. <i>p-value</i> )
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>Risk Difference</i> )
RR	ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk</i> )
SA-FX	grupa aktywnych seksualnie pacjentów (ang. <i>Sexually Active-Full Set</i> )
SA-R	grupa aktywnych seksualnie pacjentów z poprawą objawów choroby (ang. <i>Sexually Active-Remitters</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i> )
Sex FX	Skala Oceny Funkcji Seksualnych (ang. <i>The Sex Effect Scale</i> )

SNRI	selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (ang. <i>Serotonin–Norepinephrine Reuptake Inhibitors</i> )
SSRI	inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i> )
TCA	trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (ang. <i>Tricyclic antidepressants</i> )
ULN	górną granicę normy (ang. <i>Upper Limit of Normal</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
WMD	średnia ważona różnica (ang. <i>Weighted Mean Difference</i> )



## **STRESZCZENIE**

### **Tło kliniczne**

Depresja jest najczęstszą chorobą psychiczną i dotyka ludzi we wszystkich społecznościach na całym świecie. Według aktualnych danych WHO na depresję cierpi ok. 350 milionów osób. Według raportu WHO depresja jest obecnie czwartą, a w 2020 r. stanie się drugą najważniejszą chorobą upośledzającą funkcjonowanie społeczne.

Agomelatyna jest innowacyjnym lekiem przeciwdepresyjnym działającym przeciwdepresyjnie poprzez agonistyczny wpływ na receptory melatoninowe M1 i M2 i antagonistyczny wpływ na receptory serotoninowe 5-HT<sub>2c</sub>.

### **Cel opracowania**

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania agomelatyny (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych w porównaniu z lekami przeciwdepresyjnymi (grupa ATC: N06A), finansowanymi z budżetu państwa, z którymi agomelatynę porównywano bezpośrednio w randomizowanych badaniach klinicznych tj. fluoksetyną, paroksetyną, sertralina i wenlafaksyną. Dodatkowo przeprowadzono porównanie agomelatyny z komparatorem połączonym, w skład którego wchodziły leki z grup refundacyjnych 184.0 i 187.0 dla których istnieją bezpośrednie dowody kliniczne.

### **Metody**

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny w terapii dużej depresji w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA, URPL). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą skali Jadad.

### **Wyniki przeglądu badań pierwotnych**

Do dnia 23.09.2013 zidentyfikowano 11 randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania agomelatyny u dorosłych z dużym epizodem depresyjnym (depresją typu MDD), spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu. Wśród odnalezionych badań w czterech komparatorem była paroksetyna, w trzech - wenlafaksyna, również w trzech fluoksetyna, a w jednym sertralina. Populacja pacjentów w badaniach wynosiła od 60 do 711 osób. Łącznie w badaniach wzięło udział 4489 pacjentów. Wszystkie badania oprócz jednego były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Średnia ocena w skali Jadad ze wszystkich badań wyniosła 4,3 punktu, co świadczy o wysokiej jakości badań zakwalifikowanych do przeglądu.

### *Agomelatyna vs fluoksetyna*

Do przeglądu włączono 3 badania (Hale 2010, 022, 024), w których stosowano agomelatynę i fluoksetynę. Łącznie w badaniach wzięło udział 1541 pacjentów. Dla dwóch badań (022, 024), w dokumentacji rejestracyjnej EMA, z której zaczerpnięto informację o badaniach, nie podano wyników terapii dla ramienia z fluoksetyną. W badaniach 022 i 024 fluoksetyna pełniła jedynie funkcję walidatora czułości próby, a celem badań było porównanie agomelatyny z placebo.

W trzecim badaniu (Hale 2010, N=515) wykazano mniejsze nasilenie ciężkiej depresji oraz lepszą jakość snu wg skali HAM-D po zakończeniu terapii w grupie stosujących agomelatynę w porównaniu z grupą stosujących fluoksetynę (odpowiednio: MD=-1,60; 95%CI: 2,98, 0,22; MD=-0,40; 95%CI: -0,71; -0,09). Analiza kowariancji (ANCOVA) zastosowana przez autorów publikacji Hale 2010 wykazała istotną statystycznie przewagę agomelatyny nad fluoksetyną w poprawie nasilenia ciężkiej depresji wg skali HAM-D (różnica między grupami wyniosła 1,49 punktu, p=0,024). Własna analiza zmian nasilenia depresji w badanych grupach metodą Inverse Variance nie wykazała znamiennej różnicy między grupami.

Wg skali CGI-I w grupie stosujących agomelatynę uzyskano istotnie większą poprawę stanu klinicznego (MD=-0,20; 95%CI: 0,39; 0,01) oraz wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie (RR=1,14; 95%CI: 1,02; 1,26). Jednocześnie pod względem bezpieczeństwa wykazano większe ryzyko wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych podczas terapii agomelatyną w porównaniu z terapią fluoksetyną (RR=5,26; 95%CI: 1,16; 23,77). Infekcja górnych dróg oddechowych nie została opisana w ChPL jako działanie niepożądane leku. Oznacza to, że odnotowana w badaniu Hale 2010 większa częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych w grupie agomelatyny najprawdopodobniej nie miała związku z leczeniem.

### *Agomelatyna vs paroksetyna*

Do przeglądu włączono 4 badania (Loo 2002, Montgomery 2004, 023, CAGO178A2303), w których stosowano agomelatynę i paroksetynę. Łącznie w badaniach wzięło udział 1966 pacjentów. W badaniach Loo 2002, Montgomery 2004, 023 paroksetyna stanowiła pozytywną kontrolę służącą do walidacji czułości badania. Dla badania 023 opisanego jedynie w dokumentacji rejestracyjnej EMA, nie podano wyników terapii dla ramienia z paroksetyną,

W badaniu CAGO178A2303 wykazano mniejsze nasilenie depresji wg skali HAM-D oraz wyższy odsetek pacjentów z remisją w grupie przyjmujących paroksetynę w porównaniu z grupą przyjmujących agomelatynę (odpowiednio: MD=2,90; 95%CI: 4,49; 1,31; RR=0,24; 95%CI: 0,12; 0,49). Jednakże w drugim badaniu (Loo 2002), w którym raportowano powyższe punkty końcowe nie odnotowano różnicy między grupami. W badaniu CAGO178A2303 wykazano również większą szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie.



Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

nie wg skali CGI-I podczas terapii paroksetyną w porównaniu z terapią agomelatyną (RR=0,77; 95%CI: 0,62; 0,97).

W badaniu Montgomery 2004 nagłe przerwanie leczenia agomelatyną prowokowało wystąpienie mniejszej liczby objawów odstawiennych w przeciwieństwie do przerwania leczenia paroksetyną (MD=-4,30; 95%CI: -6,95; -1,65). Jednocześnie odstawienie leczenia agomelatyną wiązało się z istotnie mniejszym nasileniem lęku wg skali HAM-A oraz depresji wg skali MADRS w porównaniu z odstawieniem leczenia paroksetyną (odpowiednio: MD=-3,30; 95%CI: -5,44, -1,16; MD=-2,60; 95%CI: -4,72; -0,48).

Pod względem bezpieczeństwa wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=0,84; 95%CI: 0,75; 0,93; metaanaliza 2 badań) oraz nudności (RR=0,28; 95%CI: 0,16; 0,49; metaanaliza 2 badań) podczas przyjmowania agomelatyny w porównaniu z przyjmowaniem paroksetyny.

### *Agomelatyna vs sertralina*

Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny przeprowadzono na podstawie jednego odnalezionego badania - Kasper 2010. W badaniu wzięło udział 313 pacjentów.

W badaniu Kasper 2010 wykazano mniejsze nasilenie depresji wg skali HAM-D po zakończeniu terapii agomelatyną w porównaniu z sertralina (MD=-1,80; 95%CI: -3,52; -0,08), jednak dla zmian nasilenia depresji względem wartości początkowej różnica między grupami nie uzyskała istotności statystycznej. Agomelatyna okazała się skuteczniejsza od sertraliny pod względem poprawy stanu klinicznego pacjentów wg skali CGI-I (MD=-0,30; 95%CI: -0,55; -0,05) oraz zmniejszenia nasilenia objawów depresji wg skali CGI-S (MD=-0,30; 95%CI: -0,57; -0,03).

W badaniu Kasper 2010 wykazano znamienne przewagę agomelatyny nad sertralina pod względem poprawy nasilenia lęku wg skali HAM-A przy użyciu analizy kowariancji z jedną zmienną towarzyszącą (różnica między grupami wyniosła 2,34 punktu; p=0,017). Własna analiza średnich zmian nasilenia lęku wg skali HAM-A w badanych grupach z zastosowaniem metody Inverse Variance nie wykazała znamiennej różnicy między grupami.

Agomelatyna wykazała przewagę nad sertralina pod względem poprawy obiektywnej oceny snu. Na podstawie zapisów aktyficznych wykazano większą efektywność snu o 2,77% (95%CI: 1,17; 4,37) oraz mniejszą latencję snu o 8,87 min. (95%CI: -13,90; -3,84) po zakończeniu terapii w grupie leczonych agomelatyną w porównaniu z grupą leczonych sertralina.

Pod względem bezpieczeństwa w grupie agomelatyny istotnie rzadziej przerywano leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=0,37; 95%CI: 0,14; 1,00), lecz istotnie częściej występowało zmęczenie (RR=4,71; 95%CI: 1,03; 21,44) w porównaniu z grupą sertraliny.

### *Agomelatyna vs. wenlafaksyna*

Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny przeprowadzono na podstawie 3 odnalezionych badań: Kennedy 2008, Lemoine 2007 i Martinotti 2012. Łącznie w badaniach wzięło udział 619 pacjentów.

Analiza danych nie wykazała istotnych różnic między lekami w punktach końcowych dotyczących nasilenia depresji i lęku, natomiast wskazała na znamiennej różnicę pod względem jakości snu wg podskali HAM-D (MD=-0,40; 95%CI: -0,76; -0,04; jedno badanie) oraz kwestionariusza LSEQ (jedno badanie): podskala Zasypianie (MD=6,4 mm; p<0,001), podskala Jakość Snu (MD=5,63 mm; p=0,02), podskala Samopoczucie po Przebudzeniu (MD=4,86 mm; p=0,04), podskala Integralność Zachowania (MD=5,16 mm; p=0,02) na korzyść agomelatyny.

W badaniu Lemoine 2007 analiza statystyczna surowych danych przeprowadzona przez autorów publikacji wskazała na znamiennej przewagę agomelatyny nad wenlafaksyną w poprawie stanu klinicznego pacjenta wg skali CGI-I po 6 tygodniach leczenia (różnica między grupami wyniosła 0,32; p=0,016). Własna analiza średnich wyników w grupach z zastosowaniem metody Inverse Variance nie wykazała znamiennej różnicy między agomelatyną i wenlafaksyną pod względem poprawy stanu klinicznego pacjenta wg skali CGI-I po 6 tyg. terapii.

Ponadto terapia agomelatyną w porównaniu z terapią wenlafaksyną powodowała poprawę zdolności odczuwania przyjemności wg skali SHAPS już od pierwszego tygodnia leczenia (MD=-1,8; p<0,01; jedno badanie) oraz lepsze zachowanie funkcji seksualnych ocenionych podskalami kwestionariusza Sex FX: Popęd/Pożądanie (RR=0,35; 95%CI: 0,14; 0,8; p=0,02; jedno badanie), Orgazm (RR=0,46; 95%CI: 0,22; 0,99; jedno badanie), Całkowita Satisfakcja (RR=0,36; 95%CI: 0,13; 0,99; jedno badanie).

Podczas stosowania agomelatyny w porównaniu ze stosowaniem wenlafaksyny wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (RR=0,54; 95%CI: 0,36; 0,80; jedno badanie), przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=0,29; 95%CI: 0,15; 0,55; metaanaliza 3 badań) oraz wystąpienia zawrotów głowy (RR=0,19; 95%CI: 0,06; 0,64; jedno badanie).

### *Agomelatyna vs komparator połączony*

Komparatorem połączonym w niniejszej analizie były leki przeciwdepresyjne obecnie refundowane z grup refundacyjnych 184.0 i 187.0, dla których istnieją dowody bezpośrednio: fluoksetyna, paroksetyna, sertralina i wenlafaksyna. Liczba leków składających się na komparator połączony w analizowanych punktach końcowych skuteczności i bezpieczeństwa zależała od dostępności danych z badań klinicznych.

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

Analiza danych wykazała większą skuteczność agomelatyny w porównaniu z komparatorem połączonym pod względem zmniejszenia nasilenia depresji wg skali HAM-D (MD=-1,09; 95%CI: 1,90; -0,29; metaanaliza 5 badań; wariant z wykluczeniem badania CAGO178A2303 powodującego dużą niejednorodność  $I^2=80\%$ ) oraz odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D (RR=1,11; 95%CI: 1,03; 1,19; metaanaliza 4 badań).

Terapia agomelatyną w porównaniu z komparatorem połączonym wpływała na większą poprawę oceny snu wg podskali HAM-D (MD=-0,40; 95%CI: -0,64, -0,16; metaanaliza 2 badań) oraz wyniku podskali Jakość Snu kwestionariusza LSEQ (MD=4,25; 95%CI: 0,96; 7,53; metaanaliza 2 badań) po zakończeniu terapii.

Analiza danych wykazała większą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie wg skali CGI-I (RR=1,11; 95%CI: 1,03; 1,20; metaanaliza 2 badań; wariant z wykluczeniem badania CAGO178A2303 powodującego dużą niejednorodność  $I^2=84\%$ ) oraz mniejsze nasilenie depresji wg skali CGI-S (MD=-0,19; 95%CI: -0,35; -0,03; metaanaliza 3 badań) podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z komparatorem połączonym.


Pod względem bezpieczeństwa wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=0,92; 95%CI: 0,85; 0,99; metaanaliza 5 badań), nudności (RR=0,42; 95%CI: 0,22; 0,78;  $p=0,006$ ; metaanaliza 5 badań) oraz mniejsze ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=0,53; 95%CI: 0,38; 0,74; metaanaliza 9 badań) podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z komparatorem połączonym.

### **Wyniki przeglądu badań wtórnych**

Do dnia 23.09.2013 r. zidentyfikowano 4 przeglądy systematyczne oraz 8 publikacji obowiązujących zasad terapeutycznych leczenia depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w przypadku dużej depresji o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu postępowaniem pierwszego rzutu jest stosowanie dowolnego leku przeciwdepresyjnego w monoterapii lub połączenie farmakoterapii z psychoterapią lub innymi terapiami somatycznymi. Wytyczne wskazują na porównywalną skuteczność leków przeciwdepresyjnych, bez względu na mechanizm działania, jednocześnie podkreślając, że dla większości dorosłych pacjentów optymalnym leczeniem ostrej fazy dużej depresji, będą leki z grupy SSRI, SNRI i inne nowe leki, ze względu na ich bezpieczeństwo, skuteczność i dobrą tolerancję. Leki z grupy TCA i IMAO są rekomendowane w przypadku niepowodzenia terapii lekami I wyboru.

Wyniki 4 odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują na większą skuteczność agomelatyny w porównaniu z placebo w zmniejszaniu nasilenia depresji. W badaniu Kooesters 2013, uwzględniającym badania publikowane oraz niepublikowane agomelatyny, wykazano znamienne przewagę agomelatyny w leczeniu ostrej fazy depresji w porównaniu z placebo wg skali HAM-D (MD=-1,51; 99%CI: -2,29; -0,73; metaanaliza 9 badań),



---

lecz brak różnicy między agomelatyną a placebo w zapobieganiu nawrotom depresji (RR=0,78; 99%CI: 0,41; 1,48; metaanaliza 3 badań). W powyższym badaniu metaanaliza danych wykazała również znamienne przewagę agomelatyny w porównaniu z placebo pod względem odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (RR=0,87; 99%CI: 0,80; 0,94; 10 badań) oraz brak różnicy między agomelatyną a placebo pod względem odsetka pacjentów uzyskujących remisję (RR=0,97; 99%CI: 0,89; 1,05; 7 badań).

W porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi w badaniu Singh 2012 metaanaliza danych wykazała większą poprawę nasilenia depresji ocenioną skalą HAM-D i MADRS podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z lekami przeciwdepresyjnymi (łącznie: paroksetyna, fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna; SMD=-0,11; 95%CI: -0,21; -0,02; metaanaliza 5 badań) oraz brak różnicy między agomelatyną i wenlafaksyną pod względem zmniejszania nasilenia depresji wg skali HAM-D i MADRS (metaanaliza 2 badań).

W przeglądzie systematycznym Pompili 2013 zwrócono uwagę na fakt, iż w badaniach klinicznych wykazano: mniejszą częstość występowania objawów odstawiennych po przerwaniu terapii agomelatyną w porównaniu z paroksetyną (Montgomery 2004) oraz mniejszą częstość występowania zaburzeń seksualnych podczas leczenia agomelatyną w porównaniu z paroksetyną (Montgomery 2004) i wenlafaksyną (Lemoine 2007). Natomiast w przeglądzie Fornaro 2010 podkreślono, że agomelatyna pomaga przywrócić odpowiednią strukturę snu u pacjentów z depresją, a w badaniu klinicznym Lemoine 2007 wykazano przewagę agomelatyny w poprawie subiektywnej oceny snu w porównaniu z wenlafaksyną.

We wszystkich odnalezionych przeglądach systematycznych zwrócono uwagę na dobrą tolerancję agomelatyny w porównaniu z placebo. W badaniu Koesters 2013 wykazano, iż pacjenci rzadziej przerywali leczenie z powodu braku skuteczności (RR=0,60; 95%CI: 0,43; 0,83; metaanaliza 8 badań), natomiast częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem nie różniły się istotnie między grupami.

## **Wnioski**

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego wykazano nieco wyższą skuteczność agomelatyny od fluoksetyny oraz zbliżoną skuteczności agomelatyny i sertraliny, paroksetyny oraz wenlafaksyny w leczeniu ostrej fazy dużych epizodów depresyjnych.

Ponadto porównania agomelatyny z paroksetyną i wenlafaksyną wykazały większą poprawę jakości snu u chorych przyjmujących agomelatynę, a porównanie z wenlafaksyną - znamienne przewagę agomelatyny pod względem poprawy zdolności odczuwania przyjemności (wpływ na anhedonię).

W porównaniu z komparatorem połączonym (leki przeciwdepresyjne obecnie refundowane z grup refundacyjnych 184.0 i 187.0, dla których istnieją dowody bezpośrednie)

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

wykazano statystycznie istotną przewagę agomelatyny pod względem łagodzenia objawów depresji i szansy na uzyskanie odpowiedzi na leczenie oraz poprawy jakości snu.

Agomelatyna charakteryzuje się odmiennym względem innych leków przeciwdepresyjnych profilem działań niepożądanych. W porównaniu z lekami z grupy SSRI i SNRI nie powoduje przyrostu masy ciała, zaburzeń seksualnych oraz, co szczególnie istotne, nagłe przerwanie leczenia agomelatyną nie wywołuje objawów odstawiennych.



---

## 1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



## 2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania agomelatyny (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych.

Przyjęto, że interwencjami porównawczymi dla agomelatyny będą leki przeciwdepresyjne (grupa ATC: N06A), finansowane z budżetu państwa, z którymi agomelatynę porównywano bezpośrednio w randomizowanych badaniach klinicznych (tzw. badaniach *head-to-head*). Po analizie wykazu leków refundowanych na dzień 1 września 2013 r.<sup>1</sup> oraz przeprowadzeniu wstępnego przeglądu badań klinicznych w bazach Medline, Embase i Cochrane jako komparatory dla agomelatyny przyjęto: fluoksetynę, paroksetynę, sertralinę i wenlafaksyna. Dodatkowo agomelatyna zostanie porównana z komparatorem połączonym, czyli lekami z grup refundacyjnych 184.0 i 187.0 dla których istnieją dowody bezpośrednie.

Tabela poniżej zawiera opis celu analizy przedstawiony według akronimu PICO

**Tab. 1**

**Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.**

Pacjenci	Dorośli z dużym epizodem depresyjnym (czyli tzw. depresją typu MDD, ang. <i>major depressive disorder</i> )
Interwencja	Agomelatyna (Valdoxan®), w dawce 25-50 mg raz na dobę, przyjmowana w postaci tabletek doustnych
Komparator	Leki przeciwdepresyjne (grupa ATC: N06A) finansowane z budżetu państwa, z którymi agomelatynę porównywano bezpośrednio w randomizowanych badaniach klinicznych (tzw. badaniach <i>head-to-head</i> ): <ul style="list-style-type: none"><li>• fluoksetyna</li><li>• paroksetyna</li><li>• sertralina</li><li>• wenlafaksyna</li></ul> Komparator połączony - leki z grup refundacyjnych 184.0 i 187.0, dla których istnieją dowody bezpośrednie.
Miary efektów	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"><li>• zmiana nasilenia objawów, remisja, odpowiedź na leczenie wg Skali Depresji Hamiltona (HDRS) (HAM-D)</li><li>• zmiana nasilenia objawów, remisja, odpowiedź na leczenie wg Skali Depresji Montgomery-Asberg (MADRS)</li><li>• poprawa, pogorszenie, odpowiedź na leczenie, remisja wg Skali Ogólnej Oceny Klinicznej (CGI)</li><li>• wpływ leczenia na jakość snu</li><li>• wpływ leczenia na odczuwanie lęku</li><li>• wpływ leczenia na zdolność odczuwania przyjemności (anhedonia)</li><li>• wpływ leczenia na funkcje seksualne</li></ul> Ocena bezpieczeństwa na podstawie wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach



### 3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych.

#### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących stosowania agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych.

- Medline (Ovid): 1966 –23.09.2013,
- Embase (Ovid): 1980 –23.09.2013,
- Cochrane Library: do 23.09.2013.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*].
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
  - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
  - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
  - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
  - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - MSAC (*Medical Services Advisory Committee*),
  - NOKC (*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*),
  - NZHTA (*New Zealand Health Technology Assessment*),
  - DACEHTA (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*),
  - FinOHTA (*Finnish Office for Health Technology Assessment*),
  - HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
  - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- stron internetowych agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA, URPL),
- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>),
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza ( ) a następnie sprawdzona przez drugiego ( ). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 7.1, 7.2, 7.3). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby ( ). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

### 3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją;
<i>Populacja:</i>	dorośli pacjenci z dużymi epizodami depresyjnymi, czyli tzw. depresją typu MDD (ang. <i>major depressive disorder</i> );
<i>Rodzaj interwencji:</i>	agomelatyna dawkowana zgodnie z ChPL;
<i>Porównanie</i>	leki przeciwdepresyjne (grupa ATC: N06A), finansowane z budżetu państwa, z którymi agomelatynę porównywano bezpośrednio w randomizowanych badaniach klinicznych (tzw. badaniach <i>head-to-head</i> ): fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna;
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej, badania opisane w dokumentacji rejestacyjnej EMA lub FDA,

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

raporty z badań klinicznych;

*Ograniczenia językowe:* publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

### 3.3 Kryteria wykluczenia badań

*Metodyka badania:* badania kliniczne bez randomizacji,  
opisy przypadków,  
artykuły przeglądowe i pogładowe,  
listy do redakcji;  
(w przypadku małej liczby badań randomizowanych, badania nierandomizowane będą stanowiły źródło informacji uzupełniających, dotyczących bezpieczeństwa);

*Punkty końcowe:* doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia;

*Stan publikacji* badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2007 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych),  
badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych.

### 3.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza – (aneks 7.4) przez jednego z autorów opracowania (A.W.), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (D.G.), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

### 3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 7.5).<sup>2</sup> Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,

- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, ACA, PP*),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM z 2009 roku* (Tab. 2).

**Tab. 2**

**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.**

<b>Przegląd systematyczny RCT</b>	<b>IA</b>	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	<b>IB</b>	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
<b>Badanie eksperymentalne</b>	<b>IIA</b>	
	<b>IIB</b>	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	<b>IIC</b>	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial, CCT</i> ).
<b>Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną</b>	<b>IIIA</b>	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	<b>IIIB</b>	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	<b>IIC</b>	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	<b>IIID</b>	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	<b>IIIE</b>	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
	<b>IVA</b>	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	<b>IVB</b>	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	<b>IVC</b>	Inne badanie grupy pacjentów.
	<b>IVD</b>	Opis przypadku.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

### 3.6 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego.

W przypadku badań CAGO178A2303, Loo 2002 i Montgomery 2004 wszystkie wartości współczynników istotności statystycznej dla porównania agomelatyny i paroksetyny zostały wyliczone przez autorów przeglądu. Celem badań Loo 2002 i Montgomery 2004 nie było bezpośrednie porównanie paroksetyny z agomelatyną, lecz porównanie agomelatyny z placebo, natomiast w raporcie z badania CAGO178A2303 nie przedstawiono porównania agomelatyny i paroksetyny.


Również w przypadku badań, których wyniki zaczerpnięto z raportu EMA, współczynniki istotności statystycznej dla porównania agomelatyny i paroksetyny (023) oraz agomelatyny i fluoksetyny (022, 024) zostały wyliczone przez autorów przeglądu. W powyższych badaniach paroksetyna i fluoksetyna stanowiły pozytywną kontrolę służącą do walidacji czułości badania.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa zgodnie z zaleceniami QUOROM.<sup>3</sup> Wykorzystywano program RevMan wersja 5.2.<sup>4</sup>

Oprócz porównania agomelatyny osobno z fluoksetyną, paroksetyną, sertralina i wenlafaksyną przeprowadzono porównanie z komparatorem połączonym. Komparatorem połączonym w niniejszej analizie są leki z grup refundacyjnych 184.0 i 187.0, dla których istnieją dowody bezpośrednie.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk, RR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference, RD*). W przypadku, gdy badania charakteryzowałyby się identycznym okresem obserwacji, obliczano liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat, NNT*).

W odniesieniu do zmiennych ciągłych obliczano średnią ważoną różnic (ang. *weighted mean difference, WMD*), zwaną w nowej nomenklaturze zaproponowanej w piątej edycji podręcznika *Cochrane Handbook* po prostu średnią różnicą (ang. *mean difference, MD*).



---

Zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions v. 5.0.1* w metaanalizie punktów ciągłych przy obliczaniu średniej różnicy wykorzystywano średnie zmiany i/lub średnie wartości końcowe (w przypadku braku średnich zmian) oraz odchylenia standardowe w obu grupach.<sup>5</sup>

Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ( $I^2 > 50\%$ ), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą programu StatsDirect ver. 2.7.7.

## 4 WYNIKI

### 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych do opracowania włączono 8 publikacji obowiązujących zasad terapeutycznych leczenia depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej oraz 4 przeglądy systematyczne, w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo agomelatyny z placebo oraz innymi lekami przeciwdepresyjnymi w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych.

#### 4.1.1 Wytyczne praktyki klinicznej


Do przeglądu systematycznego włączono 8 publikacji przedstawiających zalecenia dotyczące leczenia depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej:

- Polskie standardy leczenia i profilaktyki depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej z 2007 roku,<sup>6,7</sup>
- Wytyczne World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP, 2013),<sup>8</sup>
- Wytyczne American Psychiatric Association (APA, 2010),<sup>9</sup>
- Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2009),<sup>10</sup>
- Wytyczne Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT, 2009),<sup>11</sup>
- Wytyczne British Association for Psychopharmacology (BAP, 2008),<sup>12</sup>
- Wytyczne Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T, 2008),<sup>13</sup>
- Wytyczne American College of Physicians (2008).<sup>14</sup>

Zgodnie powyższymi opracowaniami w przypadku dużej depresji o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu postępowaniem pierwszego rzutu jest stosowanie dowolnego leku przeciwdepresyjnego w monoterapii lub połączenie farmakoterapii z psychoterapią lub innymi terapiami somatycznymi. W przypadku łagodnego epizodu dużej depresji u osób dorosłych leki przeciwdepresyjne są jedną z możliwości leczenia.

Wytyczne rekomendują również u pacjentów z ciężkim epizodem dużej depresji, w sytuacjach zagrożenia życia, u pacjentów z dużymi epizodami depresji z objawami psychotycznymi lub katatonicznymi oraz u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na psychoterapię i/lub leczenie farmakologiczne zastosowanie elektrowstrząsów.

Odnalezione standardy leczenia wskazują na porównywalną skuteczność leków przeciwdepresyjnych, bez względu na mechanizm działania, w terapii dużych epizodów depresyjnych. Wybór leku pierwszego rzutu podczas ostrej fazy dużej depresji powinien w dużej mierze opierać się na przewidywanych skutkach ubocznych i ich tolerancji przez



---

pacjenta, właściwościach farmakologicznych leku oraz innych czynnikach m.in. odpowiedzi na leczenie podczas wcześniejszych epizodów. Jednocześnie wytyczne m.in. NICE, WFSBP i CANMAT podkreślają, że dla większości dorosłych pacjentów optymalnym leczeniem ostrej fazy dużej depresji, będą leki z grupy SSRI, SNRI i inne nowe leki, ze względu na ich bezpieczeństwo, skuteczność i dobrą tolerancję. Leki z grupy TCA i IMAO są rekomendowane w przypadku niepowodzenia terapii lekami I wyboru.

#### **4.1.2 Przeglądy systematyczne i metaanalizy**

Do dnia 23.09.2013 r. zidentyfikowano 4 przeglądy systematyczne, w tym dwa przeglądy z metaanalizą danych. Wyniki włączonych badań wtórnych zestawiono w Tab. 3, natomiast wykluczone badania wtórne wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w aneksie 1.1.



Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

**Tab. 3**  
**Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych i metaanaliz.**

Badanie wtórne	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań pierwotnych	Wyniki i wnioski z opracowań wtórnych
Fornaro 2010 <sup>15</sup>	IB	8 RCT przeprowadzonych z udziałem pacjentów z depresją typu MDD (Goodwin 2009, Kennedy 2008, Lemoine 2007, Olie 2007, Quera Salva 2007, Kennedy 2006, Montgomery 2004, Loo 2002)	Autorzy przeglądu przeszukali bazy danych Medline i Embase pod kątem przedklinicznych i klinicznych badań agomelatyny w leczeniu dużej depresji. Ograniczono się do artykułów tylko w języku angielskim. Przegląd skupia się na właściwościach melatonergicznym agomelatyny.  <u>depresji</u> : zarówno badania przeprowadzone z udziałem ludzi jak i badania na modelach zwierzęcych wykazały skuteczność agomelatyny w leczeniu depresji typu MDD. Agomelatyna stosowana przez 6 tygodni w dawce 25 mg/d pomaga przywrócić odpowiednią strukturę snu u pacjentów z depresją. W badaniu klinicznym Lemoine 2007 wykazano przewagę agomelatyny w poprawie subiektywnej oceny snu w porównaniu z wenlafaksyną.  Agomelatyna, ze względu na swój profil farmakologiczny, nie powoduje skutków ubocznych takich jak inne leki przeciwdepresyjne (min. zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zwiększenia masy ciała, zaburzeń seksualnych, zespołu serotoninowego, bezsenności, zespołu odstawiennego i innych) co skutkuje większą tolerancją w porównaniu z lekami z grupy SSRI i SNRI.

Badanie wtórne	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań pierwotnych	Wyniki i wnioski z opracowań wtórnych
Koesters 2013 <sup>16</sup>	IA	13 RCT w tym 7 badań nieopublikowanych (CAG02303/NCT00463242, CAG02304/NCT00467402, CL3-021/-, CL3-022/-, CL3-023/-, CL3-024/-, CL3-026/-, Goodwin 2009, Kennedy 2006, Loo 2002, Olie 2007, Stahl 2010, Zajacka 2010).	<p>Autorzy przeglądu przeszukali bazy danych: Medline, Cinahl, Embase, PsycInfo, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central) pod kątem badań agomelatyny kontrolowanych placebo w leczeniu dużej depresji. Nie stosowano ograniczeń językowych. W celu odnalezienia badań nieopublikowanych autorzy przeszukali strony internetowe firm farmaceutycznych, rejestry i repozytoria badań klinicznych oraz strony europejskich agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków.</p> <p><u>Wyniki i wnioski autorów:</u></p> <p>Przeprowadzono metaanalizę 13 badań (10 badań dotyczyło leczenia fazy ostrej depresji, 3 zapobiegania nawrotom depresji); wykazano znamienne przewagę agomelatyny w leczeniu ostrej fazy depresji w porównaniu z placebo wg skali HAM-D (MD=-1,51; 99%CI: -2,29; -0,73; metaanaliza 9 badań); nie wykazano różnicy między agomelatyną a placebo w zapobieganiu nawrotom depresji (RR=0,78; 99%CI: 0,41; 1,48; metaanaliza 3 badań).</p> <p>Analiza drugorzędowych punktów końcowych wykazała: znamienne przewagę agomelatyny w porównaniu z placebo pod względem odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wyniku względem wartości początkowej w skali HAM-D, MADRS lub innej skali oceny depresji o co najmniej 50%, uzyskanie oceny 1 lub 2 w skali CGI-I) (RR=0,87; 99%CI: 0,80; 0,94; metaanaliza 10 badań); brak różnicy między agomelatyną a placebo pod względem odsetka pacjentów uzyskujących remisję (uzyskanie nie więcej niż 7 punktów w 17-punktowej skali HAM-D, nie więcej niż 8 punktów w dłuższej skali HAM-D, nie więcej niż 10 punktów w skali MADRS, wynik 1 lub 2 w skali CGI-S) (RR=0,97; 99%CI: 0,89; 1,05; metaanaliza 7 badań).</p> <p>Na podstawie danych z 9 badań wykazano, że profil bezpieczeństwa agomelatyny jest zbliżony do placebo. Pacjenci przyjmujący agomelatynę w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo znamienne rzadziej przerywali leczenie z powodu braku skuteczności (RR=0,60; 95%CI: 0,43; 0,83; metaanaliza 8 badań). Częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=0,90; 95%CI: 0,63; 1,30, metaanaliza 8 badań) oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=0,98; 95%CI: 0,92; 1,04; metaanaliza 6 badań) nie różniły się istotnie między grupami.</p>

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

Badanie wtórne	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań pierwotnych	Wyniki i wnioski z opracowań wtórnych
Pompili 2013 <sup>17</sup>	IB	12 RCT przeprowadzonych z udziałem pacjentów z depresją typu MDD (Zajacka 2010, Stahl 2010, Olie 2007, Kennedy 2006, Loo 2002, Goodwin 2009, Martinotti 2010, Kasper 2010, Hale 2010, Kennedy 2008, Lemoine 2007, Montgomery 2004); dodatkowo w przeglądzie opisane są nieopublikowane badania europejskie: CL3-022, CL3-023, CL3-024, CL3-026, CL3-021 i amerykańskie: CAG0178-A2 303, CA-G0178-A2 304)	Autorzy przeglądu przeszukali PubMed/Medline, Media Scopus, PsycLit oraz PsycInfo w celu odnalezienia wszystkich publikacji z badań oraz rozdziałów książek dotyczących klinicznego wykorzystania agomelatyny w leczeniu dużych zaburzeń afektywnych, potencjału leku w zwiększaniu neuroplastyczności oraz promowaniu neurogenezy. Ograniczono się do artykułów tylko w języku angielskim i francuskim.
			<u>depresji:</u> dane z odnalezionych krótkoterminowych badań klinicznych wskazują na większą skuteczność przeciwdepresyjną agomelatyny, w tym pozytywny wpływ na sen, w porównaniu z placebo. W grupie stosującej agomelatynę znamiennie częściej pacjenci uzyskiwali odpowiedź na leczenie lub remisję w porównaniu ze stosującymi placebo (Kennedy 2006, Zajacka 2010, Olie 2007, Stahl 2010). W badaniu Loo 2002 wykazano znamienną przewagę agomelatyny w porównaniu z placebo pod względem redukcji nasilenia lęku. W badaniu, w którym komparatorem była sertralina (Kasper 2010) większe odsetki pacjentów uzyskały odpowiedź na leczenie, szczególnie w podpunktach dotyczących snu, w grupie przyjmującej agomelatynę w porównaniu z komparatorem. W badaniu Montgomery 2004 wykazano mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych, zaburzeń seksualnych i objawów odstawiennych w grupie stosujących agomelatynę w porównaniu ze stosującymi paroksetynę. Wśród pacjentów stosujących agomelatynę w porównaniu ze stosującymi wenlafaksynę odnotowano mniejszą częstość zdarzeń niepożądanych (Kennedy 2008) w tym zaburzeń seksualnych (Lemoine 2007) oraz większą skuteczność w poprawie subiektywnej oceny snu (Lemoine 2007). Wyniki długoterminowego badania klinicznego Goodwin 2009 wskazują na skuteczność przeciwdepresyjną agomelatyny przez okres 24 tyg. i mniejszą częstość nawrotów choroby u pacjentów z ciężką depresją w porównaniu z placebo.

Badanie wtórne	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań pierwotnych	Wyniki i wnioski z opracowań wtórnych
Singh 2012 <sup>18</sup>	IA	9 RCT (Hale 2010, Kasper 2010, Kennedy 2006, Loo 2002, Kennedy 2008, Olie 2007, Lemoine 2007, Stahl 2010, Zajacka 2010)	<p>Autorzy przeglądu przeszukali: PubMed, Cinahl, Cochrane Library, Embase i PsycInfo pod kątem randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych agomelatyny w leczeniu dużej depresji, w których komparatorem było placebo lub lek przeciwdepresyjny. Nie stosowano ograniczeń językowych.</p> <p><u>Wyniki i wnioski autorów:</u></p> <p>wykazano przewagę agomelatyny w dawce 25 mg/d oraz 50 mg/d w porównaniu z placebo pod względem zmniejszenia nasilenia depresji wg skali HAM-D (odpowiednio SMD=-0,23; 95%CI: -0,36; -0,10; metaanaliza 3 badań; SMD=-0,26; 95%CI: -0,41; -0,10; metaanaliza 2 badań). Metaanaliza 5 badań wykazała większą poprawę nasilenia depresji ocenioną skalą HAM-D i MADRS podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z lekami przeciwdepresyjnymi (łącznie: paroksetyna, fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna; SMD=-0,11; 95%CI: -0,21; -0,02).</p> <p>Metaanaliza 2 badań agomelatyny w porównaniu z wenlafaksyną nie wykazała różnicy między lekami pod względem zmniejszenia nasilenia depresji wg skali HAM-D i MADRS.</p> <p>Nie wykazano znamiennych różnic między agomelatyną a placebo i lekami przeciwdepresyjnymi pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.</p>

## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski, angielski, francuski i niemiecki.

Do dnia 23.09.2013 r. odnaleziono 11 randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Wyniki 7 badań (Hale 2010, Kasper 2010, Kennedy 2008, Lemoine 2007, Loo 2002, Martinotti 2012, Montgomery 2004) odnaleziono w czasopiśmie recenzowanych, dane na temat 3 badań (022, 023, 024) zaczerpnięto z raportu Europejskiej Agencji do Spraw Oceny Produktów Medycznych (*European Agency for Evaluation of Medical Products, EMA*),<sup>19</sup> natomiast wyniki badania CA-GO178A2303 zaczerpnięto z raportu umieszczonego w internetowym rejestrze badań klinicznych firmy Novartis.<sup>28</sup> Analitycy byli zgodni co do wszystkich zakwalifikowanych badań.

W wyniku oceny pełnych tekstów odrzucono 22 publikacje, które zestawiono w aneksie 7.8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 1.

Badania klinicznie w toku, dotyczące stosowania agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych (na podstawie rejestrów badań klinicznych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com) przedstawiono w aneksie 7.6.

Zestawienie i krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu systematycznego znajdują się w aneksie 7.10.



---

### Ryc. 1

**Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych (diagram QUOROM).**

Wstępnie zidentyfikowane prace:

Medline (PubMed): 170

Embase: 591

Cochrane Library: 80

Prace po zsumowaniu i usunięciu duplikatów  
(Reference Manager): 807

Selekcja na podstawie abstraktów i tytułów

Prace odrzucone na podstawie przeglądu abstraktów i tytułów: 774

Przegląd pełnych tekstów: 33

Prace odrzucone na podstawie przeglądu pełnych tekstów publikacji: 22  
(przyczyny odrzucenia publikacji zestawiono w aneksie 1.1; głównymi przyczynami odrzucenia były: stan publikacji – abstrakt konferencyjny, metodyka badania – brak cech przeglądu systematycznego)

Prace zakwalifikowane w wyniku przeglądu baz danych:

-randomizowane badania kontrolowane: 7

-przeglądy systematyczne i metaanalizy: 4

Dodatkowo włączono:

-3 randomizowane badania kontrolowane z raportu EMA z 2008 roku

-1 randomizowane badane kontrolowane z referencji z odnalezionych doniesień

#### 4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

Do przeglądu systematycznego włączono 11 randomizowanych badań klinicznych agomelatyny (Tab. 4).

Wszystkie włączone badania były wieloośrodkowe. Liczba zaangażowanych ośrodków badawczych wahała się od 37 (Kasper 2010) do 102 (Loo 2002). W jednym badaniu (Montgomery 2004) nie podano liczby ośrodków. Badanie Martinotti 2012 przeprowadzono we Włoszech, badanie CAG0178A2303 w USA, natomiast pozostałe badania były międzynarodowe. Liczba zrandomizowanych pacjentów wynosiła od 60 (Martinotti 2012) do 711 (Loo 2002). Okres obserwacji w większości badań wynosił 6-8 tygodni, jedno badanie trwało 12 tygodni (Kennedy 2008). Natomiast w badaniu Montgomery 2004 przedstawiono wyniki dla 2-tygodniowego okresu przerwania leczenia po 12 tygodniach terapii.

We wszystkich włączonych do przeglądu badaniach klinicznych głównym kryterium kwalifikacji było rozpoznanie depresji typu MDD. W badaniu Kennedy 2008 dodatkowym kryterium była aktywność seksualna, a w badaniu Montgomery 2004 remisja depresji po 12 tygodniach leczenia (kryterium kwalifikacji do fazy odstawienia leczenia). Do badania Loo 2002 kwalifikowano również pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu II (z hipomanią) w fazie depresji, jednakże końcowy odsetek pacjentów z tą chorobą wyniósł tylko 2,9% w grupie przyjmujących agomelatynę 25 mg i 1,4% w grupie przyjmujących paroksetynę.

Agomelatynę w badaniach stosowano przeważnie w dawce 25-50 mg/d. Dawkę leku zwiększano do 50 mg/d w przypadku niewystarczającego złagodzenia objawów depresji.

W przeglądzie systematycznym uwzględniono wyłącznie wyniki dla grup, w których agomelatynę stosowano w dawkach zarejestrowanych, czyli 25 i 50 mg/d (w odniesieniu do badania Loo 2002 nie brano pod uwagę wyników z grup z agomelatyną w dawce 1 oraz 5 mg/d).

Interwencjami porównawczymi agomelatyny we włączonych do przeglądu badaniach były: wenlafaksyna (3 badania), paroksetyna (4 badania), fluoksetyna (3 badania) oraz sertralina (1 badanie). Celem 3 badań (Loo 2002, Montgomery 2004, 023), w których stosowano paroksetynę oraz dwóch badań (022, 024) w których stosowano fluoksetynę nie było bezpośrednie porównanie leków z agomelatyną, lecz porównanie agomelatyny z placebo. W powyższych badaniach fluoksetyna i paroksetyna stanowiły pozytywną kontrolę służącą do walidacji czułości badania, gdyż są to leki o udowodnionej skuteczności w leczeniu dużych epizodów depresyjnych.

**Tab. 4**  
**Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych.**

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania	Podtyp badania*
Hale 2010 <sup>20</sup>	41 Argentyna, Brazylia, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania	515	8	duży epizod depresyjny (depresja typu MDD) o ciężkim nasileniu	agomelatyna 25-50 mg (N=252)	fluoksetyna 20-40 mg/d (N=263)	79 (15,3%)	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; równoległe	II A
Kasper 2010 <sup>21</sup>	37 Austria, Francja, Niemcy, Włochy, Polska, Hiszpania	313	6	duży epizod depresyjny (depresja typu MDD) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu	agomelatyna 25-50 mg/d (N=154)	sertralina 50-100 mg/d (N=159)	51 (16,3%)	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; równoległe	II A



Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odstetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania	Podtyp badania*
Kennedy 2008 <sup>22</sup>	43 Kanada, Francja, Wielka Brytania	277	12	duży epizod depresyjny (depresja typu MDD), pacjenci aktywni seksualnie	agomelatyna 50 mg/d (N=137)	wenlafaksyna 75-150 mg/d (N=140)	1 (0,4%)		
Lemoine 2007 <sup>23</sup>	56 Francja, Hiszpania	332	6	duży epizod depresyjny (depresja typu MDD) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu	agomelatyna 25-50 mg/d (N=165)	wenlafaksyna 75-150 mg/d (N=167)		randomizowane kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; równoległe	II A
Loo 2002 <sup>24</sup>	102 Belgia, Francja, Wielka Brytania	711	8	duży epizod depresyjny (depresja typu MDD), choroba afektywna dwubiegunowa typu II (z hipomanią) w fazie depresji	agomelatyna 25 mg/d (N=137) agomelatyna 1 mg/d (N=141) agomelatyna 5 mg/d (N=147)	paroksetyna 20 mg/d (N=147) placebo (N=139)	185 (26%)	wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; równoległe	II A

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (tygodnie)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania	Podtyp badania*
Martinotti 2012 <sup>25</sup>	2 Włochy	60	8	duży epizod depresyjny (depresja typu MDD);	agomelatyna 25-50 mg/d (N=30)	wenlafaksyna 75-150 mg/d (N=30)	12 (20%)	dwuosłrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą otwartą	II A
Montgomery 2004 <sup>26</sup>	bd Francja, Wielka Brytania, Australia, Kanada	335 rozpoczęło badanie; 192 weszło do fazy odstawięcia terapii	12 -okres leczenia, 2 - okres odstawięcia terapii	duży epizod depresyjny (depresja typu MDD); do głównej fazy badania (odstawięcie leków) włączano pacjentów, u których w 12. tyg. leczenia nastąpiła remisja	agomelatyna 25 mg/d / agomelatyna 25 mg/d / placebo (N=61) agomelatyna 25 mg/d / placebo (N=27)	paroksetyna 20mg/d / paroksetyna 20 mg/d (N=61) paroksetyna 20mg/d / placebo (N=43)	1 (0,5%) - z fazy odstawięcia leczenia	wieluosłrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; równoległe	II A
022 <sup>27</sup>	74	419	6	duży epizod depresyjny (depresja typu MDD)	agomelatyna 25 mg/d (N=133)	placebo (n=149) fluoksetyna 20 mg/d (N=137)**	81 (19,3%)	wieluosłrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; równoległe	II A

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania	Podtyp badania*
02327	45 10 państw	417	6	duży epizod depresyjny (depresja typu MDD)	agomelatyna 25 mg/d (N=142)	placebo (n=149) paroksetyna 20 mg/d (N=138)**	67 (16%)	wiełoośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; równoległe	II A
02427	75 7 państw	607							II A
CAG0178A2 30328	51 USA	503	8	syjny (depresja typu MDD)	25-50 mg/d (N=169)	paroksetyna 20-40 mg/d (N=168)		randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; równoległe	II A

\* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych, str. 20, Tab. 1.

\*\* Pierwszorzędnym celem tych badań było potwierdzenie skuteczności badanej dawki agomelatyny względem placebo. Wielkość doboru była potwierdzana poprzez obser-



Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania	Podtyp badania*
wację skuteczności aktywnego komparatora (fluoksetyny w dawce 20 mg lub paroksetyny w dawce 20 mg), względem placebo.									

#### **4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań**

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, była oceniana za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Wszystkie badania były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją (Tab. 5). W większości badań zastosowano metodę podwójnego zaślepienia. Jedynie badanie Martinotti 2012 przeprowadzono metodą otwartą. Badania uzyskały od 3 do 5 punktów w skali Jadad. Uzyskanie niższej oceny w skali Jadad wynika z braku zaślepienia badania lub braku opisu metody randomizacji i/lub zaślepienia. Średnia ocena w skali Jadad ze wszystkich badań wyniosła 4,3 punktu co świadczy o wysokiej jakości badań zakwalifikowanych do przeglądu.

Szczegółową ocenę wiarygodności zakwalifikowanych badań przedstawiono w Tab. 5.

**Tab. 5**

**Ocena jakości badań pierwotnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.**

Badanie	Metoda randomizacji	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Skala Jadad	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Hale 2010	randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej		2	1			Tak	IIA	superiority	ITT/ACA	Institut de Recherches Internationales Servier (Francja)
Kasper 2010	randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej			1			Tak	IIA			Institut de Recherches Internationales Servier (Francja)
Kennedy 2008	bd	1		1			Tak	IIA			Institut de Recherches Internationales Servier (Francja)
Lemoine 2007	nieadaptacyjną randomizację, blokową ze stratyfikacją przeprowadzono centralnie z wykorzystaniem systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej, pacjentów do grup przydzielano w równych proporcjach	2					Tak	IIA		ITT	Institut de Recherches Internationales Servier (Francja)

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

Badanie	Metoda randomizacji	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Skala ładad	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg ładad	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
bd	bd	1		1			Tak	IIA			
Montgomery 2004								IIA	superiority	ITT/ACA	titut de recherches internationales vier ancja)
							Tak	IIA	superiority	ITT/ACA	bd

domizację blokową bez stratyfikacji, pacjentów do grup przydzielano w proporcji 1:1:1, randomizacja nie była przeprowadzona centralnie

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jądad	Metoda podwójnie ślepej próby	Randomizacja	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jądad	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
024								IIA		*/ACA	bd
03								IIA		*/ACA	bd
	przydzielano w proporcji 1:1:1										Novartis Pharmaceuticals Corporation



### 4.2.3 Opis populacji

W badaniach klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu wzięły udział osoby dorosłe, powyżej 18. roku życia. Głównym kryterium kwalifikacji było rozpoznanie depresji typu MDD. We wszystkich badaniach rozpoznanie choroby opierano na kryteriach klasyfikacji zaburzeń psychicznych, opublikowanych przez Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne w 2000 roku (DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition). Dodatkowymi kryteriami kwalifikacji było nasilenie objawów depresji wg Skali Oceny Depresji Hamiltona (HAM-D), Skali Oceny Depresji Montgomery-Asberg (MADRS) i Skali Ogólnej Oceny Klinicznej (CGI). W badaniu Kennedy 2008 dodatkowym kryterium włączenia była aktywność seksualna na 2 tygodnie przed rozpoczęciem terapii. W przypadku badania Montgomery 2004 do drugiej randomizowanej fazy badania (faza odstawienia leczenia) kwalifikowano pacjentów, którzy w pierwszej fazie osiągnęli remisję depresji.

Dokładny opis kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z badań przedstawiono w Tab. 6

Randomizacja we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach przebiegła prawidłowo i doprowadziła do powstania grup o zbliżonej charakterystyce pacjentów pod względem płci, wieku, a także stanu pacjenta wyrażonego w skalach: Oceny Depresji Hamiltona (HAM-D), Oceny Depresji Montgomery-Asberg (MADRS) i Ogólnej Oceny Klinicznej - CGI (Tab. 6).

Średni wiek chorych w zakwalifikowanych badaniach wynosił ponad 40 lat. We wszystkich badaniach odsetek kobiet był wyższy. Pacjenci przeszli średnio 2 epizody depresyjne przed rozpoczęciem badania.

Szczegółową charakterystykę pacjentów, którzy wzięli udział w odnalezionych badaniach przedstawiono w Tab. 7.

**Tab. 6**

**Kryteria kwalifikacji i wykluczenia pacjentów w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny.**

Hale 2010

- kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 65 lat;
- spełnione kryteria DSM-IV-TR dla ciężkiego epizodu depresji typu MDD potwierdzonej kwestionariuszem MINI (ang. *Mini-International Neuropsychiatric Interview*);
- wynik wg skali HAM-D<sub>17</sub> ≥ 25;
- wynik wg skali GSI-S ≥ 4;
- wystąpienie co najmniej 7 spośród objawów od A1 do A9 z kryteriów diagnostycznych dla depresji typu MDD (związanych z funkcjonowaniem zawodowym, codzienną aktywnością społeczną lub relacjami z innymi ludźmi) podczas epizodu depresyjnego (pojedynczy lub nawracający) trwającego co najmniej 4 tygodnie.

W momencie włączenia do badania wynik w skali HAM-D<sub>17</sub> nie mógł zmniejszyć się o więcej niż 20% , w porównaniu z wynikiem pierwszej oceny pacjenta. Suma wyników z punktów: 1 (obniżenie nastroju), 2 (poczucie winy), 5 (bezsenna noc, śródek nocy), 6 (bezsenna noc, wczesne godziny ranne), 7 (praca i inne zajęcia), 8 (retardacja), 10 (niepokój psychiczny) i 13 (ogólne objawy somatyczne), stanowiła co najmniej 55% wyniku w skali HAM-D<sub>17</sub>, wynik w skali HAM-D<sub>17</sub> wynosił co najmniej 25 punktów, a w skali CGI-S co najmniej 4.

- epizod depresyjny z cechami sezonowości, z cechami psychotycznymi lub występujący po porodzie;
- zamiary samobójcze i/lub tendencje samobójcze podczas trwającego epizodu (ocena 4 w 3 punkcie skali HAM-D<sub>17</sub> lub opinia badacza);
- choroba afektywna dwubiegunowa;
- objawy niepokoju takie jak napad paniki, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, stres pourazowy, nadużywanie lub uzależnienie od narkotyków;
- terapia elektrowstrząsami lub psychoterapia na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania, terapia światłem na 2 tygodnie przed badaniem;
- brak odpowiedzi na standardowe dawki dwóch różnych leków antydepresyjnych (w tym fluoksetyny) przez co najmniej 4 tygodnie, podczas trwającego i wcześniejszych epizodów choroby.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Kasper 2010	<ul style="list-style-type: none"><li>- kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 60 lat;</li><li>- spełnione kryteria DSM-IV-TR dla depresji typu MDD (epizod pojedynczy lub nawracający) potwierdzonej kwestionariuszem MINI trwającej co najmniej 4 tygodnie;</li><li>- nasilenie depresji umiarkowane do ciężkiego;</li><li>- wynik wg skali HDRS <math>\geq 22</math>;</li><li>- suma podpunkty 5 (bezsenność: środek nocy) i 6 (bezsenność: wczesne godziny poranne) skali HDRS musiała wynosić co najmniej 3 punkty.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- epizod depresyjny z cechami sezonowości, cechami psychotycznymi i katatonicznymi, depresja poporodowa;</li><li>- wysokie ryzyko samobójstwa lub próby samobójcze w przeciągu 6 miesięcy przed kwalifikacją (wynik punktu 3 w skali HDRS powyżej 2);</li><li>- choroba afektywna dwubiegunowa;</li><li>- zaburzenia lękowe takie jak: lęk napadowy, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, zespół stresu pourazowego lub ostrego stresu;</li><li>- nadużywania narkotyków lub uzależnienie od narkotyków w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</li><li>- oporność na leki antydepresyjne w wywiadzie;</li><li>- terapia elektrowstrząsami lub psychoterapia na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania, terapia światłem na 2 tygodnie przed badaniem.</li></ul>
Kennedy 2008	<ul style="list-style-type: none"><li>- spełnione kryteria DSM-IV-TR dla depresji typu MDD;</li><li>- nie mniej niż 20 punktów w skali MADRS (Skala Depresji Montgomery-Asberg);</li><li>- zaprzestanie przyjmowania leków antydepresyjnych na min. 7 dni przed badaniem (3 tygodnie w przypadku fluoksetyny i neselektywnych inhibitorów MOA);</li><li>- aktywność seksualna w ostatnich 2 tygodniach przed badaniem.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- zaburzenia Osi I, włączając aktualne zaburzenia lękowe;</li><li>- MDD z cechami psychotycznymi lub katatonicznymi;</li><li>- choroba afektywna dwubiegunowa;</li><li>- depresja poporodowa;</li><li>- dowody czynnych myśli samobójczych lub próby samobójcze w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li><li>- brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie zgodne z protokołem badania.</li></ul>

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Lemoine 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 65 lat;</li> <li>- spełnione kryteria DSM-IV dla depresji typu MDD (epizod pojedynczy lub nawracający) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu;</li> <li>- suma punktów w skali HAM-D <math>\geq</math> 20;</li> <li>- brak objawów psychotycznych i katatonicznych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- duże ryzyko popełnienia samobójstwa lub próby samobójcze w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>- choroba afektywna dwubiegunowa;</li> <li>- zaburzenia lękowe takie jak: lęk napadowy, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, zespół stresu pourazowego lub ostrego stresu;</li> <li>- nadużywania narkotyków lub uzależnienie od narkotyków;</li> <li>- depresja oporna na działanie leków przeciwdepresyjnych;</li> <li>- elektrowstrząsy (ETC) w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub terapia tradycyjna w ciągu ostatniego miesiąca;</li> <li>- kliniczne zaburzenia snu (zatykający bezdech senny, zespół niespokojnych nóg);</li> <li>- zaburzenia neuroleptyczne (otępienie, drgawki, udar).</li> </ul>
Loo 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek od 18 do 65 lat;</li> <li>- spełnione kryteria diagnostyczne DSM-IV dla depresji typu MDD (epizod pojedynczy lub nawracający) i choroby afektywnej dwubiegunowej typu II w fazie depresji;</li> <li>- brak cech sezonowości depresji;</li> <li>- nie mniej niż 22 punkty w skali HAM-D<sub>17</sub></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- redukcja o 20% wyniku w skali HAM-D<sub>17</sub> po tygodniowym przyjmowaniu placebo;</li> <li>- ciężkie niestabilizowane choroby lub choroby mogące wpływać na ocenę badania lub rytm dobowy;</li> <li>- leczenie innymi lekami psychotropowymi (za wyjątkiem benzodiazepin w ograniczonych dawkach);</li> <li>- przyjmowanie leków mogących wpływać na ocenę badania (wpływ na rytm dobowy i nastrój, m.in. <math>\alpha</math>- i <math>\beta</math>-blokery).</li> </ul>
Martinotti 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek od 18 do 60 lat;</li> <li>- spełnione kryteria diagnostyczne DSM-IV dla depresji typu MDD;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- stan medyczny pacjenta, który mógłby zakłócić ocenę terapii lub być niebezpieczny dla pacjenta (marskość wątroby, niewydolność nerek, niestabilne nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, cukrzyca, drgawki);</li> <li>- w wywiadzie choroba afektywna dwubiegunowa, schizofrenia, zaburzenia schizoafektywne, zaburzenia jedzenia, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, uzależnienie;</li> <li>- stosowanie innych leków przeciwdepresyjnych.</li> </ul>

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Montgomery 2004	<p><i>Kryteria włączenia do pierwszej fazy:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek powyżej 18 lat;</li> <li>- spełnione kryteria diagnostyczne DSM-IV dla depresji typu MDD (pojedynczy lub nawracający epizod) potwierdzonej kwestionariuszem MINI;</li> <li>- od 18 do 27 punktów w skali MADRS;</li> </ul> <p><i>Kryteria włączenia do drugiej fazy:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nie więcej niż 12 punktów w skali MADRS w 8., 10. lub 12. tygodniu badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zaburzenia Osi I lub II wg DSM-IV;</li> <li>- występowanie ciężkich lub nieustabilizowanych chorób mogących wpływać na przeprowadzenie badania.</li> </ul>
022	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 59 lat;</li> <li>- spełnione kryteria diagnostyczne DSM-IV dla depresji typu MDD (pojedynczy lub nawracający epizod);</li> <li>- brak cech psychotycznych i atypowych depresji;</li> <li>- wynik wg skali HAM-D <math>\geq 22</math>;</li> <li>- w momencie włączenia do badania wynik w skali HAM-D nie mógł zmniejszyć się o więcej niż 20% , w porównaniu z wynikiem pierwszej oceny pacjenta;</li> <li>- wynik wg skali GSI-S <math>\geq 4</math>.</li> </ul>	brak danych
023	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 59 lat;</li> <li>- spełnione kryteria diagnostyczne DSM-IV dla depresji typu MDD (pojedynczy lub nawracający epizod);</li> <li>- brak cech psychotycznych i atypowych depresji;</li> <li>- wynik wg skali HAM-D <math>\geq 22</math>;</li> <li>- brak lub występowanie cech sezonowych depresji.</li> </ul>	brak danych
024	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 59 lat;</li> <li>- spełnione kryteria diagnostyczne DSM-IV dla depresji typu MDD (pojedynczy lub nawracający epizod);</li> <li>- brak cech psychotycznych i atypowych depresji;</li> <li>- wynik wg skali HAM-D <math>\geq 22</math>.</li> </ul>	brak danych



Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CAG0178A2303	<ul style="list-style-type: none"><li>- kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 70 lat;</li><li>- spełnione kryteria diagnostyczne DSM-IV dla depresji typu MDD (pojedynczy lub nawracający epizod);</li><li>- wynik wg skali HAM-D <math>\geq</math> 22.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie paroksetyną;</li><li>- wcześniejsza terapia agomelatyną;</li><li>- w wywiadzie choroba afektywna dwubiegunowa (typ I lub II), schizofrenia, zaburzenia schizoafektywne, psychozy, zaburzenia odżywiania, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne,</li><li>- inne zaburzenia Osi I DSM-IV,</li><li>- stosowanie innych leków przeciwdepresyjnych.</li></ul>

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

**Tab. 7**  
**Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny.**

	Hale 2010		Kasper 2010		Kennedy 2008		Lemoine 2007		Loo 2002	
	agomelatyna 25-50 mg (N=252)	fluoksetyna 20-40 mg/d (N=263)	agomelatyna 25-50 mg/d (N=154)	sertralina 50-100 mg/d (N=159)	agomelatyna 50 mg/d (N=137)	wenlafaksyna 150 mg/d (N=140)	agomelatyna 25-50 mg/d (N=165)	wenlafaksyna 75-150 mg/d (N=167)	agomelatyna 25 mg/d (N=137)	paroksetyna 20 mg/d (N=147)
Wiek (lata), średnia±SD, [zakres]	41,8±11,2	42,7±11,9	43,3±10,5 [19-60]	44,6±10,2 [18-60]	40,9±10,2	40,9±10,2	40,7±10,7 [18-59]	39,6±10,3 [18-60]	42,3*	
Płeć, %										
Mężczyźni	23,0	21,7	26,6	32,1	28	28	24,8	32,9	33,5*	
Kobiety	77,0	78,3	73,4	67,9	72	72	75,2	67,1	66,5*	
Nasilenie MDD wg DSM-IV-TR, %										
-umiarkowane	5,6	6,5	73,3	74,5						
-ciężkie bez cech psychotycznych	94,4	93,5	26,7	25,5						
Cechy melancholij- ne, %			22,7	28						
Czas trwania MDD (lata), średnia±SD lub mediana	8,2±9,6	7,0±8,8								
Liczba przebytych epizodów depresyj- nych-MDE, średnia±SD	2,5±2,1	2,4±2,2	2,7±2,3	3,0±3,2	2,3	2,4	2,3±1,9 (włączając aktu- alny)	2,2±1,8 (włączając aktu- alny)	2,7±2,7*	

	Hale 2010		Kasper 2010		Kennedy 2008		Lemoine 2007		Loo 2002	
	agomelatyna 25-50 mg (N=252)	fluoksetyna 20-40 mg/d (N=263)	agomelatyna 25-50 mg/d (N=154)	sertralina 50-100 mg/d (N=159)	agomelatyna 50 mg/d (N=137)	wenlafaksyna 150 mg/d (N=140)	agomelatyna 25-50 mg/d (N=165)	wenlafaksyna 75-150 mg/d (N=167)	agomelatyna 25 mg/d (N=137)	paroksetyna 20 mg/d (N=147)
Czas trwania aktualnego MDE (miesiące)			4,9±4,5							m. 4,8*
Suma punktów w skali HAM-D, średnia±SD							64,2 ( w ciągu jednego roku)			27,3±3,4
Suma punktów w skali MADRS, średnia±SD	5,0±0,6		5,0±0,6		4,4					4,9±0,7
DSM-IV, n (%)										31,7±4,5
MDE pojedyncze										1,4
MDE nawracające										98,6
Suma punktów w skali HAM-A, średnia±SD	25,9±7,0		26,3±7,0						25,8±6,0	26,0±6,4



Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

	Hale 2010		Kasper 2010		Kennedy 2008		Lemoine 2007		Loo 2002	
	agomelatyna 25-50 mg (N=252)	fluoksetyna 20-40 mg/d (N=263)	agomelatyna 25-50 mg/d (N=154)	sertralina 50-100 mg/d (N=159)	agomelatyna 50 mg/d (N=137)	wenlafaksyna 150 mg/d (N=140)	agomelatyna 25-50 mg/d (N=165)	wenlafaksyna 75-150 mg/d (N=167)	agomelatyna 25 mg/d (N=137)	paroksetyna 20 mg/d (N=147)
Wynik kwestionariusza Pittsburgh Sleep Quality Index, średnia±SD							12,0±3,3	12,5±3,2		
Senność w ciągu dnia, ocena na skali VAS (mm), średnia±SD							53,1±29,5	46,9±28,2		
Samopoczucie, ocena na skali VAS (mm), średnia±SD							24,4±20,1	24,6±17,3		

\*wyniki odnoszą się do całej populacji badania Loo 2002, czyli 711 pacjentów.

	Martinotti 2012		Montgomery 2004		022	023	024	CAG0178A2303		
	agomelatyna 25 50 mg/d (N=30)	wenlafaksyna 75-150 mg/d (N=30)	agomelatyna 25mg/d (przed 2. fazą badania) (N=88)	paroksetyna 20mg/d (przed 2. fazą badania) (N=104)	cała popula- cja badania (N=419)	cała popula- cja badania (N=417)	cała populacja ba- dania (N=607)	agomelatyna 25-50 mg/d (N=169)	placebo (N=166)	paroksetyna 20-40 mg/d (N=168)
Wiek (lata), średnia±SD, [zakres]	40,2±9,4		42,6±14,01	42,5±12,7	42,5* [19-60]	40,9* [18-60]	40,9* [18-65]	42,1±13,1	42,9±11,8	43,7±12,7
Płeć, %										
Mężczyźni	39		30	35	31*	25,4*	27,5*	38,5	33,1	41,1
Kobiety	61		70	65	69*	74,6*	72,5*	61,5	66,9	58,9
nasilenie MDD wg DSM-IV-TR, %										
-umiarkowane										
-ciężkie bez cech psychotycznych										
Cechy melancholij- ne, %			68	71						
Czas trwania MDD (lata), średnia±SD lub mediana										
Liczba przeżytych epizodów depre- syjnych-MDE, średnia±SD	2,6	2,5	2,5±1,9 (wiążącąc aktualny)	2,4±1,4 (wiążącąc aktualny)						
Czas trwania aktualnego MDE (miesiące), śred- nia±SD lub media- na	3,2±2,2	3,3±2,4	7,2±13,1	5,9±6,9						

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

	Martinotti 2012	Mnntgomery 2004	022	023	024	CAG0178A2303
	agomelatyna 25-50 mg/d (N=30)	agomelatyna 25mg/d (przed 2. fazą badania) (N=88)	cała populacja badania (N=419)	cała populacja badania (N=417)	cała populacja badania (N=607)	agomelatyna 25-50 mg/d (N=169) placebo (N=166) paroksetynan 20-40 mg/d (N=168)
	agomelatyna 25-50 mg/d (N=30)	paroksetyna 20mg/d (przed 2. fazą badania) (N=104)				
Wcześniejsze leczenie psychotropowe, %	wenlafaksyna 75-150 mg/d (N=30)					
Suma punktów w skali HAM-D, średnia±SD						
Suma punktów w skali CGI-S, średnia±SD						
		Pierwsza faza: 4,1±0,8 Druga faza: 1,6 ± 0,8	Pierwsza faza: 4,2±0,8 Druga faza: 1,6 ± 0,7			
Suma punktów w skali MADRS, średnia±SD		Pierwsza faza: 22,6 ± 2,4 Druga faza: 6,1 ± 3,5	Pierwsza faza: 22,9 ± 2,2 Druga faza: 5,2 ± 3,2			
DSM-IV, n (%)						
MDE pojedyncze		35				agomelatyna 25 mg/d 32,7
MDE nawracające		65				67,3 agomelatyna 50 mg/d 33,1 66,9 fluoksetyna 29,1 70,9

	Martinotti 2012	Montgomery 2004	022	023	024	CAG0178A2303			
	agomelatyna 25-50 mg/d (N=30)	wenlafaksyna 75-150 mg/d (N=30)	agomelatyna 25mg/d (przed 2. fazą badania) (N=88)	paroksetyna 20mg/d (przed 2. fazą badania) (N=104)	cała populacja badania (N=419)	cała populacja badania (N=607)	agomelatyna 25-50 mg/d (N=169)	placebo (N=166)	paroksetyna 20-40 mg/d (N=168)
Suma punktów w skali HAM-A, średnia±SD			Pierwsza faza: 19,6 ± 7,6 Druga faza: 6,3 ± 4,9	Pierwsza faza: 19,9 ± 6,9 Druga faza: 5,5 ± 4,1	-	-	-	-	-
Wynik kwestionariusza Pittsburgh Sleep Quality Index, średnia±SD					-	-	-	-	-
Senność w ciągu dnia, ocena na skali VAS (mm), średnia±SD					-	-	-	-	-
Samopoczucie, ocena na skali VAS (mm), średnia±SD					-	-	-	-	-

\*wyniki odnoszą się do całej populacji w badaniach 022, 023, 024

#### 4.2.4 Opis punktów końcowych

Tab. 8 przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych badań klinicznych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego. Opis skal wykorzystanych do oceny stanu pacjenta w odnalezionych badaniach klinicznych przedstawiono w aneksie 7.11.

**Tab. 8**

**Zestawienie punktów końcowych w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny.**

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Hale 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa wg skali HAM-D<sub>17</sub>;</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub> (definiowana jako zmniejszenie wyniku o co najmniej 50% w porównaniu z wartością w momencie kwalifikacji do leczenia).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena w skali CGI-S i CGI-I;</li> <li>• ocena snu (punkty dotyczące snu w skali HAM-D<sub>17</sub>);</li> <li>• ocena lęku (całkowity wynik w skali HAM-A, wynik psychiczny i wynik objawowy).</li> </ul>
Kasper 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa aktywności i spoczynku w trakcie rytmu dobowego rejestrowanych za pomocą aktygrafu:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zmiana parametrów rytmu dobowego uzyskanych z zapisu aktygraficznego oszacowana za pomocą Non-Parametric Circadian Rhythms Analysis (NPCRA),</li> <li>○ obiektywna ocena snu przeprowadzona na podstawie zapisu aktygraficznego: efektywność snu, latencja snu, średnia długość czasu przebudzeń podczas snu.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• subiektywna ocena snu przeprowadzona za pomocą kwestionariuszem LSEQ;</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg skali HDRS (HAM-D<sub>17</sub>) (definiowana jako co najmniej 50-procentowy spadek wyniku w porównaniu z wartością wyjściową);</li> <li>• ocena lęku wg skali HARS;</li> <li>• poprawa stanu pacjenta wg skali CGI-I.</li> </ul>



Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Kennedy 2008	<ul style="list-style-type: none"><li>•</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• odpowiedź na leczenie wg skali MADRS (definiowana jako zmniejszenie wyniku o co najmniej 50% w porównaniu z wartością w momencie kwalifikacji do leczenia);</li><li>• remisja w skali MADRS (definiowana jako wynik nie większy niż 12); ogólna ocena kliniczna wg skal CGI-S i CGI-I;</li><li>• bezpieczeństwo terapii (spontanicznie zgłaszane działania niepożądane).</li></ul>
Lemoine 2007		<p>subiektywna ocena jakości snu przeprowadzona za pomocą kwestionariusza LSEQ i Pittsburgh Sleep Quality Index questionnaire;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ocena senności w ciągu dnia i dobrego samopoczucia przeprowadzona za pomocą skali VAS; ogólna ocena kliniczna (skale CGI-S i CGI-I);</li><li>• odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D;</li><li>• bezpieczeństwo terapii (spontanicznie zgłaszane działania niepożądane).</li></ul>
Loo 2002	<ul style="list-style-type: none"><li>• poprawa wg skali HAM-D<sub>17</sub>;</li><li>• odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub> (definiowana jako zmniejszenie wyniku o co najmniej 50% w w porównaniu z wartością w momencie kwalifikacji do leczenia);</li><li>• czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie;</li><li>• remisja wg skali HAM-D<sub>17</sub> (definiowana jako wynik nie większy niż 7).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ocena depresji wg skali MADRS;</li><li>• ocena lęku wg skali HAM-A;</li><li>• ogólna ocena kliniczna wg skal CGI;</li><li>• bezpieczeństwo terapii (spontanicznie zgłaszane badania niepożądane).</li></ul>
Martinotti 2012	<ul style="list-style-type: none"><li>• ocena anhedonii wg skali SHAPS.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ogólna ocena kliniczna wg skali CGI;</li><li>• ocena depresji wg skali HAM-D;</li><li>• ocena lęku wg skali HAM-A;</li><li>• bezpieczeństwo.</li></ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Montgomery 2004	liczba objawów odstawiennych w pierwszym i drugim tygodniu po zaprzestaniu leczenia antydepresyjnego wg Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS).	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena depresji wg skali MADRS;</li> <li>ocena leku wg skali HAM-A;</li> <li>ogólna ocena kliniczna wg skali CGI;</li> <li>bezpieczeństwo terapii (spontanicznie zgłaszane działania niepożądane).</li> </ul>
022	ocena objawów depresji wg skali HAM-D.	<ul style="list-style-type: none"> <li>poprawa stanu pacjenta wg skal CGI;</li> <li>poprawa objawów choroby wg skali MADRS;</li> <li>ocena lęku wg skali HAM-A;</li> <li>jakość snu wg kwestionariusza LSEQ.</li> </ul>
023	ocena objawów depresji wg skali HAM-D.	<ul style="list-style-type: none"> <li>poprawa stanu pacjenta wg skal CGI;</li> <li>poprawa objawów choroby wg skali MADRS;</li> <li>ocena lęku wg skali HAM-A;</li> <li>jakość snu wg kwestionariusza LSEQ.</li> </ul>
024	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena objawów depresji wg skali HAM-D.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>poprawa stanu pacjenta wg skal CGI;</li> <li>poprawa objawów choroby wg skali MADRS;</li> <li>ocena lęku wg skali HAM-A;</li> <li>jakość snu wg kwestionariusza LSEQ.</li> </ul>
CAGO178A2303	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena objawów depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena funkcji seksualnych wg skali ASEX</li> <li>poprawa stanu pacjenta wg skali CGI-I (wynik 1 lub 2);</li> <li>odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D<sub>17</sub> (wynik równy 7);</li> <li>ocena objawów depresji i lęku w skali HAD.</li> </ul>

## 4.2.5 Ocena skuteczności

### 4.2.5.1 Agomelatyna w porównaniu z fluoksetyną

Do przeglądu włączono 3 badania (Hale 2010, 022, 024), w których komparatorem agomelatyny była fluoksetyna. Celem badań 022 i 024 nie było bezpośrednie porównanie agomelatyny z fluoksetyną, lecz porównanie agomelatyny z placebo. W powyższych dwóch badaniach fluoksetyna stanowiła pozytywną kontrolę służącą do walidacji czułości badania, gdyż jest to lek o udowodnionej skuteczności w leczeniu dużych epizodów

depresyjnych. Informacje o badaniach 022 i 024 zaczerpnięto z raportu EMA, w którym nie przedstawiono wyników skuteczności dla ramienia badania z fluoksetyną, stąd porównanie skuteczności dwóch leków na podstawie tych badań nie jest możliwe.

#### 4.2.5.1.1 Nasilenie depresji wg skali HAM-D

W badaniu Hale 2010 analiza danych przy użyciu analizy kowariancji - ANCOVA wykazała znamioną przewagę agomelatyny nad fluoksetyną pod względem poprawy nasilenia depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub> (różnica między grupami wyniosła 1,49; 95%CI: 0,20; 2,77; p=0,024). Własna analiza średnich zmian nasilenia depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub> w badanych grupach z zastosowaniem metody Inverse Variance nie wykazała znamiennej różnicy między grupami (Tab. 9). Jednakże wykazano, że pacjenci przyjmujący agomelatynę uzyskali istotnie niższy wynik nasilenia depresji w skali HAM-D<sub>17</sub> po zakończeniu terapii w porównaniu z pacjentami leczonymi fluoksetyną (MD=-1,60; 95%CI: -2,98, -0,22; p=0,02; Tab. 10).

**Tab. 9**  
**Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: zmiana nasilenia depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub>.**

Badanie	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	MD (95%CI)						
	śr.	SD	N	śr.	SD	N								
	WARTOŚĆ POCZĄTKOWA			WARTOŚĆ KOŃCOWA										
	Agomelatyna			Fluoksetyna										
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	p	śr.	SD	N	śr.	SD	N	p
Hale 2010	28,5	2,7	247	28,7	2,5	257	0,39	11,1	7,3	247	12,7	8,5	257	0,02
	Średnia różnica na końcu badania MD=-1,60 (-2,98; -0,22)													

#### 4.2.5.1.2 Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D

Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub> w badaniu Hale 2010 definiowano jako zmniejszenie wyniku o co najmniej 50% w porównaniu z wartością w momencie kwalifikacji do leczenia. W badaniu nie wykazano istotnej różnicy między grupą przyjmującą agomelatynę a grupą przyjmującą fluoksetynę pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub> (Tab. 11).



**Tab. 11**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub>.**

Badanie	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	RB (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			

ięcej  
caza-  
okse-

ska-

Badanie	Agomelatyna			Fluoksetyna			P	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Hale 2010	79	247	32,0	73	257	28,4	0,381	1,13 (0,86; 1,47)	p=0,38

#### 4.2.5.1.4 Ocena snu wg skali HAM-D

Jakość snu w badaniu Hale 2010 oceniono podskalą HAM-D<sub>17</sub> (punkty 4, 5 i 6 skali HAM-D<sub>17</sub>). Ze względu na brak danych nie można oszacować wartości p dla różnicy zmian jakości snu między grupami. Jednakże pacjenci przyjmujący agomelatynę uzyskali istotnie niższy wynik w podskali HAM-D<sub>17</sub> dotyczącej snu w porównaniu z pacjentami leczonymi fluoksetyną (MD=-0,40; 95%CI: -0,71; -0,09; p=0,01; Tab. 18).

#### 4.2.5.1.5 Zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I

Pacjenci przyjmujący agomelatynę uzyskali istotnie większą poprawę stanu klinicznego w skali CGI-I po 8 tygodniach terapii w porównaniu z pacjentami leczonymi fluoksetyną (MD=-0,20; 95%CI: -0,39; -0,01; p=0,04; Tab. 13).

**Tab. 13**

I.

Hale 2010	1,9	1,0	247	2,1	1,2	257	0,04	-0,20 (-0,39; -0,01)
-----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------	----------------------

#### 4.2.5.1.6 Odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I

W badaniu Hale 2010 odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I definiowano jako uzyskanie oceny równej 1 lub 2. W powyższym badaniu wykazano większą szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg skali CGI-I podczas terapii agomelatyną w porównaniu z terapią fluoksetyną (RR=1,14; 95%CI: 1,02; 1,26; p=0,02; Tab. 14).

**Tab. 14**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali CGI-I.**

Hale 2010	192	247	77,7	176	257	68,8	0,023	1,14 (1,02;1,26) p=0,02	0,09 (0,02; 0,17) p=0,02
-----------	-----	-----	------	-----	-----	------	-------	----------------------------	-----------------------------

#### 4.2.5.1.7 Remisja wg skali CGI-I

W badaniu Hale 2010 remisję wg skali CGI-I definiowano jako uzyskanie oceny równej 1. W badaniu nie wykazano znamiennej różnicy między grupą przyjmujących agomelatyną a przyjmujących fluoksetynę pod względem odsetka pacjentów z remisją wg skali CGI-I (Tab. 15).

**Tab. 15**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: odsetek pacjentów z remisją wg skali CGI-I.**

Hale 2010	97	247	39,3	102	257	39,8	0,896	0,99 (0,80; 1,23) p=0,92
-----------	----	-----	------	-----	-----	------	-------	-----------------------------

#### 4.2.5.1.8 Nasilenie depresji wg skali CGI-S

Ze względu na brak danych w badaniu Hale 2010 nie można oszacować wartości p dla różnicy zmian nasilenia depresji wg CGI-S między grupami. Jednakże w badaniu nie wy-

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

kazano istotnej różnicy między grupami po zakończeniu terapii agomelatyną i fluoksetyną pod względem nasilenia depresji wg skali CGI-S (Tab. 19).

#### 4.2.5.1.9 Nasilenie lęku wg skali HAM-A

W badaniu Hale 2010 nie wykazano znamiennej różnicy między grupą przyjmujących agomelatyną a przyjmujących fluoksetynę pod względem zmniejszenia nasilenia lęku wg skali HAM-A (Tab. 16). W badaniu nie wykazano również istotnej różnicy między grupami pod względem nasilenia lęku ocenionego skalą HAM-A po zakończeniu terapii agomelatyną i fluoksetyną (Tab. 17).

**Tab. 16**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: zmiana nasilenia lęku wg skali HAM-A.**

Badanie	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
	WARTOŚĆ POCZĄTKOWA			WARTOŚĆ KOŃCOWA				
	Agomelatyna			Fluoksetyna				
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	p	
Hale 2010	26,0	7,0	252	26,4	7,0	263	0,52	11,1 8,1 247 12,3 10,0 257 0,14
	Średnia różnica na końcu badania							
	MD=-1,20 (-2,79; 0,39)							

**Tab. 18**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: ocena snu wg podskali HAM-D<sub>17</sub>.**

Badanie	WARTOŚĆ POZĄTKOWA				WARTOŚĆ KOŃCOWA				ZMIANA											
	Agomelatyna		Fluoksetyna		Agomelatyna		Fluoksetyna		Agomelatyna		Fluoksetyna		p							
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	śr.	SD	N	śr.	SD	N								
Hale 2010	5,0	0,6	252	5,0	0,6	263	2,6	1,3	247	2,8	1,4	257	0,10	-2,4	bd	247	-2,2	bd	257	-
				Średnia różnica na końcu badania MD=-0,20 (-0,44; 0,04)								Średnia różnica dla zmian MD=-0,2								

#### **4.2.5.2 Agomelatyna w porównaniu z paroksetyną**

Do przeglądu włączono 4 badania (Loo 2002, Montgomery 2004, 023, CAGO178A2303), w których komparatorem agomelatyny była paroksetyna. Celem badań (Loo 2002, Montgomery 2004, 023) nie było bezpośrednie porównanie agomelatyny z paroksetyną, lecz porównanie agomelatyny z placebo. W powyższych badaniach paroksetyna stanowiła pozytywną kontrolę służącą do walidacji czułości badania, gdyż jest to lek o udowodnionej skuteczności w leczeniu dużych epizodów depresyjnych. Również w raporcie z badania CAGO178A2303 nie przedstawiono porównania agomelatyny i paroksetyny.

Informacje o badaniu 023 zaczerpnięto z raportu EMA, w którym nie przedstawiono wyników ramienia badania z paroksetyną, dlatego porównanie skuteczności dwóch leków na podstawie tego badania nie jest możliwe. Natomiast wyniki badania Loo 2002, Montgomery 2004 i CAGO178A2303 dotyczące agomelatyny i paroksetyny przedstawiono w niniejszym opracowaniu, a wartości współczynników istotności statystycznej między grupami oszacowano za pomocą dokładnego testu Fishera.

##### **4.2.5.2.1 Nasilenie depresji wg skali HAM-D**

W badaniu CAGO178A2303 wykazano znamienne większą poprawę nasilenia depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub> w grupie leczonych paroksetyną w porównaniu z grupą leczonych agomelatyną (MD=2,90; 95%CI: 1,31; 4,49p<0,001; Tab. 23). Natomiast w badaniu Loo 2002 nie wykazano znamiennej różnicy między grupami. Metaanaliza 2 badań wykazała dużą heterogeniczność danych (I<sup>2</sup>=84%). Przy znacznej niejednorodności badań (I<sup>2</sup>>75%) zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions v. 5.0.1* nie należy przeprowadzać łącznej analizy danych. Poglądowo wykres metaanalizy przedstawiono na Ryc. 2.

## Ryc. 2

### Metaanaliza skuteczności agomelatyny i paroksetyny: wartości końcowe nasilenia depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub>. Miara wyników: średnia różnica.

or	Agomelatyna			Paroksetyna			Mean Difference	Mean Difference 95% CI
	Mean	SD	Total					
<b>3.30.1 Wartość końcowa</b>								
Loo 2002	12.77	8.2	135	13.09	8.4	144	48.4%	-0.32 [-2.27, 1.63]
<b>Subtotal (95% CI)</b>			<b>135</b>			<b>144</b>	<b>48.4%</b>	<b>-0.32 [-2.27, 1.63]</b>
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.32 (P = 0.75)								
<b>3.30.2 Zmiana względem wartości początkowej</b>								
CAGO178A2303	-10.3	7.3	162	-13.2	7.3	163	51.6%	2.90 [1.31, 4.49]
<b>Subtotal (95% CI)</b>			<b>162</b>			<b>163</b>	<b>51.6%</b>	<b>2.90 [1.31, 4.49]</b>
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 3.58 (P = 0.0003)								
<b>Total (95% CI)</b>			<b>307</b>	<b>100.0%</b>			<b>1.34 [-1.81, 4.50]</b>	
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 4.36; Chi <sup>2</sup> = 6.31, df = 1 (P = 0.01); I <sup>2</sup> = 84%								
Test for overall effect: Z = 0.83 (P = 0.40)								
Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 6.31, df = 1 (P = 0.01), I <sup>2</sup> = 84.1%								



Przewaga agomelatyny    Przewaga paroksetyny

#### 4.2.5.2.2 Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D

Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub> w badaniu Loo 2002 definiowano jako zmniejszenie wyniku o co najmniej 50% w porównaniu z wartością w momencie kwalifikacji do leczenia. W badaniu nie wykazano istotnej różnicy między grupą przyjmujących agomelatynę a grupą przyjmujących paroksetynę pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub> (Tab. 20).

**Tab. 20**

#### Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie według skali HAM-D<sub>17</sub>.

Badanie	Agomelatyna			Paroksetyna			p*	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Loo 2002	83	135	61,5	81	144	56,3	0,396	1,09 (0,90; 1,33) p=0,37	

\* test Fishera, obliczenia autorów przeglądu systematycznego. Badanie Loo 2002 nie było zaprojektowane aby bezpośrednio porównać agomelatynę i paroksetynę.

#### 4.2.5.2.3 Remisja wg skali HAM-D

Remisję w skali HAM-D<sub>17</sub> w badaniu Loo 2002 definiowano jako uzyskanie nie więcej niż 7 punktów w analizowanej skali (brak zaburzeń depresyjnych). Natomiast remisję w badaniu CAGO178A2303 definiowano jako uzyskanie równo 7 punktów w powyższej skali. W badaniu Loo 2002 nie wykazano istotnej różnicy między grupami. Natomiast w badaniu CAGO178A2303 wykazano większą szansę na remisję w skali HAM-D<sub>17</sub> podczas

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

terapii paroksetyną w porównaniu z terapią agomelatyną (RR=0,24; 95%CI: 0,12; 0,49;  $p<0,001$ ; Tab. 21). Ze względu na różnice w definiowaniu punktu końcowego nie przeprowadzono metaanalizy.

**Tab. 21**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: odsetek pacjentów z remisją według skali HAM-D<sub>17</sub>.**

Badanie	Agomelatyna			Paroksetyna			p*	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Loo 2002	41	135	30,4	37	144	25,7	0,424	1,18 (0,81;1,72) p=0,39	
CA-GO178A2303	9	162	5,6	37	163	22,7	<0,001	0,24 (0,12; 0,49) p<0,001	-0,17 (-0,25; -0,10) p<0,001

\* test Fishera, obliczenia autorów przeglądu systematycznego. Badanie Loo 2002 nie było zaprojektowane aby bezpośrednio porównać agomelatynę i paroksetynę. Natomiast w raporcie z badania CAGO178A2303 nie przedstawiono porównania agomelatyny i paroksetyny.

#### 4.2.5.2.4 Nasilenie depresji wg skali MADRS

Ze względu na brak danych w badaniu Loo 2002 nie można oszacować wartości p dla różnicy zmian nasilenia depresji wg skali MADRS między grupą leczonych agomelatyną a grupą leczonych paroksetyną. Jednakże w powyższym badaniu nie wykazano istotnej różnicy między grupami w nasileniu depresji wg skali MADRS po 8 tygodniach terapii agomelatyną i paroksetyną (Tab. 24).

#### 4.2.5.2.5 Odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I

W badaniu CAGO178A2303 odpowiedź na leczenie (poprawę kliniczną) wg skali CGI-I definiowano jako uzyskanie oceny równej 1 lub 2. W powyższym badaniu wykazano większą szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg skali CGI-I podczas terapii paroksetyną w porównaniu z terapią agomelatyną (RR=0,77; 95%CI: 0,62; 0,97;  $p=0,03$ ; Tab. 22).

**Tab. 22**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali CGI-I.**

CAGO178A2303	70	162	43,2	91	163	56,2	0,02	0,77 (0,62; 0,97) p=0,03	-0,13 (-0,23; -0,02) p=0,02
--------------	----	-----	------	----	-----	------	------	-----------------------------	--------------------------------

\* test Fishera, obliczenia autorów przeglądu systematycznego. W raporcie z badania CAGO178A2303 nie przedstawiono porównania agomelatyny i paroksetyny.

#### **4.2.5.2.6 Nasilenie depresji wg skali CGI-S**

Ze względu na brak danych w badaniu Loo 2002 nie można oszacować wartości p dla różnicy zmian nasilenia depresji wg skali CGI-S między grupą leczonych agomelatyną a grupą leczonych paroksetyną. Jednakże w powyższym badaniu nie wykazano istotnej różnicy między grupami w nasileniu depresji wg skali CGI-S po 8 tygodniach terapii agomelatyną (Tab. 25).

#### **4.2.5.2.7 Nasilenie lęku wg skali HAM-A**

Ze względu na brak danych w badaniu Loo 2002 nie można oszacować wartości p dla różnicy zmian nasilenia lęku wg skali HAM-A między grupą leczonych agomelatyną a grupą leczonych paroksetyną. Jednakże w powyższym badaniu nie wykazano istotnej różnicy między grupami w nasileniu lęku wg skali HAM-A po 8 tygodniach terapii agomelatyną i paroksetyną (Tab. 26).



Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

**Tab. 23**  
**Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: nasilenie depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub>.**

Badanie	WARTOŚĆ POCZĄTKOWA			WARTOŚĆ KOŃCOWA			ZMIANA						
	Agomelatyna	Paroksetyna	p	Agomelatyna	Paroksetyna	p	Agomelatyna	Paroksetyna	p				
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	śr.	SD	N				
Loo 2002	30,9	4,5	137	13,62	9,25	125	0,75	-17,28	bd	125	-17,71	bd	135
				Średnia różnica na końcu badania MD=-0,37 (-2,68; 1,94)						Średnia różnica dla zmian MD=0,43			

**Tab. 25**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: nasilenie depresji wg skali CGI-S.**

Badanie	WARTOŚĆ POCZĄTKOWA				WARTOŚĆ KOŃCOWA				ZMIANA												
	Agomelatyna	SD	N	śr.	Paroksetyna	SD	N	śr.	Agomelatyna	SD	N	śr.	Paroksetyna	SD	N	p					
Loo 2002	25,8	6,0	137	26,0	6,4	147	0,79	12,58	8,61	125	13,99	9,77	135	0,22	-13,22	bd	125	-12,01	bd	135	-
<p>Średnia różnica na końcu badania MD=-1,41 (-3,64; 0,82)</p> <p>Średnia różnica dla zmian MD=-1,21</p>																					

#### 4.2.5.2.8 Ocena funkcji seksualnych wg skali ASEX

W badaniu CAGO178A2303 nie wykazano różnicy między grupą stosujących agomelatynę a grupą stosujących paroksetynę pod względem oceny funkcji seksualnych wg skali ASEX (Tab. 27, Tab. 28).

**Tab. 27**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: zmiana oceny funkcji seksualnych wg skali ASEX.**

CAGO178A2303	-2,0	4,5	146	-2,1	4,4	143	0,85	0,10 (-0,93; 1,13)
--------------	------	-----	-----	------	-----	-----	------	--------------------

**Tab. 28**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: wartości początkowe i końcowe dotyczące oceny funkcji seksualnych wg skali ASEX.**

CAGO178 A2303	20,7	5,4	146	21,2	5,5	143	0,44	19,0	6,2	146	19,2	6,0	143	0,78
Średnia różnica na końcu badania MD=-0,20 (-1,61; 1,21)														

#### 4.2.5.2.9 Objawy odstawienne

Objawy odstawienne po zaprzestaniu leczenia agomelatyną i paroksetyną oceniono w badaniu Montgomery 2004. Do fazy zaprzestania leczenia włączano pacjentów po 12 tygodniach terapii agomelatyną lub paroksetyną, którzy uzyskali trwałą remisję. Pacjentów przydzielono losowo do grup, w których kontynuowano leczenie agomelatyną lub paroksetyną w tych samych dawkach (grupy agomelatyna/agomelatyna oraz paroksetyna/paroksetyna), bądź podawano placebo (grupy agomelatyna/placebo i paroksetyna/placebo). Średnią liczbę objawów odstawiennych wg skali DESS (ang. *Discontinuation Emergent Signs and Symptoms scale*) po 1 tygodniu i 2 tygodniach zaprzestania leczenia przedstawił w Tab. 29. W badaniu nie wykazano znamiennej różnicy w liczbie objawów odstawiennych pomiędzy pacjentami, którzy kontynuowali leczenie agomelatyną a pacjentami, u których leczenie przerwano, zarówno po jednym tygodniu, jak i dwóch tygodniach odstawienia terapii (Tab. 29). Analiza danych wskazuje na istotnie większą średnią liczbę objawów odstawiennych po pierwszym tygodniu zaprzestania

terapii paroksetyną w porównaniu z agomelatyną (MD=-4,3; 95%CI: -6,95; -1,65; p=0,001; Tab. 29).

**Tab. 29**

**Porównanie agomelatyny i paroksetyny: średnia liczba objawów odstawiennych wg DESS.**

I	3,0±4,2 p=0,25	4,4±5,7	7,3±7,1 p<0,001	3,5±4,1	0,001	-4,30 (-6,95; -1,65)
	2,0±2,3 p=0,321	3,0±4,4	3,0±3,9 p=746	2,8±3,5	0,18	-1,00 (-2,45; 0,45)

\* test Fishera, obliczenia autorów przeglądu systematycznego. Badanie Montgomery 2004 nie było zaprojektowane, aby bezpośrednio porównać agomelatynę i paroksetynę.

W badaniu Montgomery 2004 oceniono również wpływ odstawienia leków na zmianę nasilenia depresji i lęku ocenionych skalą MADRS, HAM-A oraz CGI-S. Wyniki dla powyższych skal po pierwszym i drugim tygodniu obserwacji zestawiono w Tab. 30 i Tab. 31.

W badaniu nie wykazano znamienych różnic w nasileniu depresji wg skali MADRS i CGI-S oraz nasileniu lęku w skali HAM-A pomiędzy pacjentami, którzy kontynuowali leczenie agomelatyną a pacjentami, u których leczenie przerwano. Brak istotnych różnic odnosi się zarówno do wyników po pierwszym tygodniu przerwania terapii, jak po dwóch tygodniach.

Analiza danych wskazuje na istotnie mniejsze nasilenie lęku wg skali HAM-A po pierwszym tygodniu odstawienia leczenia (MD=2,90; 95%CI: -5,10; -0,70; Tab. 30) oraz mniejsze nasilenie lęku wg skali HAM-A oraz depresji wg skali MADRS po dwóch tygodniach odstawienia terapii w grupie pacjentów, u których przerwano leczenie agomelatyną w porównaniu z grupą pacjentów, u których przerwano leczenie paroksetyną (odpowiednio MD=-3,30; 95%CI: -5,44, -1,16; MD=-2,60; 95%CI: -4,72; -0,48; Tab. 31).

**Tab. 30**

**Porównanie wpływu zaprzestania terapii agomelatyną i paroksetyną na stan pacjenta oceniony w skalach MADRS, HAM-A oraz CGI-S po pierwszym tygodniu przerwania leczenia.**

MADRS	1,6±4,8	1,2±4,3	3,0±5,4	0,6±3,8	0,26	-1,40 (-3,83; 1,03)
	p=0,677		p=0,01			
	1,1±3,4	1,3±4,8	4,0±6,0	0,5±4,2	0,01	-2,90 (-5,10; -0,70)
	p = 0,842		p<0,001			
CGI-S	0,4±0,9	0,2±0,8	0,6±0,9	0,0±0,7	0,37	-0,20 (-0,63; 0,23)
	p=0,485		p<0,001			

\* test Fishera, obliczenia autorów przeglądu systematycznego. Badanie Montgomery 2004 nie było zaprojektowane, aby bezpośrednio porównać agomelatynę i paroksetynę.

**Tab. 31**

**Porównanie wpływu zaprzestania terapii agomelatyną i paroksetyną na stan pacjenta oceniony w skalach MADRS, HAM-A oraz CGI-S po dwóch tygodniach przerwania leczenia.**

MADRS	-0,4±4,0	1,2±5,0	2,2±5,0	1,6±5,2	0,02	-2,60 (-4,72; -0,48)
	p=0,162		p=0,522			
HAM-A	-0,1±3,2	0,7±4,7	3,2±5,9	0,9±4,9	0,002	-3,30 (-5,44; -1,16)
	p=0,425		p=0,034			
CGI-S	0,0±0,7	0,2±0,9	0,3±0,8	0,3±0,8	0,10	-0,30 (-0,66; 0,06)
	p=0,337		p=0,731			

\* test Fishera, obliczenia autorów przeglądu systematycznego. Badanie Montgomery 2004 nie było zaprojektowane, aby bezpośrednio porównać agomelatynę i paroksetynę.

### 4.2.5.3 Agomelatyna w porównaniu z sertralina

Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny przeprowadzono na podstawie jednego odnalezionego badania - Kasper 2010.

#### 4.2.5.3.1 Nasilenie depresji wg skali HAM-D

W badaniu Kasper 2010 nie odnotowano istotnej różnicy między grupą przyjmujących agomelatynę a przyjmujących sertralina pod względem zmniejszenia nasilenia depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub> (Tab. 32). Jednakże pacjenci przyjmujący agomelatynę uzyskali średnio o 1,8 punktu niższy wynik nasilenia depresji w skali HAM-D<sub>17</sub> po zakończeniu terapii w porównaniu z pacjentami leczonymi sertralina (MD=-1,80; 95%CI: -3,52; -0,08; p=0,04; Tab. 33).

Tab. 32

Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: zmiana nasilenia depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub>.

Kasper 2010	-15,8	7,3	150	-14,4	8,7	156	0,13	-1,40 (-3,20; 0,40)
-------------	-------	-----	-----	-------	-----	-----	------	---------------------

Tab. 33

Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: wartości początkowe i końcowe dotyczące nasilenia depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub>.

Kasper 2010	26,1	2,8	150	26,5	3,0	156	0,22	10,3	7,0	150	12,1	8,3	156	0,04
Średnia różnica na końcu badania MD=-1,80 (-3,52; -0,08)														

#### 4.2.5.3.2 Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D

Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub> w badaniu Kasper 2010 definiowano jako zmniejszenie wyniku o co najmniej 50% w porównaniu z wartością w momencie kwalifikacji do leczenia. W badaniu nie wykazano istotnej różnicy między grupą przyjmujących agomelatynę a grupą przyjmujących sertralina pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub> (Tab. 34).

**Tab. 34**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub>.**

Kasper 2010	105	150	70,0	96	156	61,5	0,119	1,14 (0,97; 1,34) p=0,12
-------------	-----	-----	------	----	-----	------	-------	-----------------------------

#### 4.2.5.3.3 Remisja wg skali HAM-D

Remisję w skali HAM-D<sub>17</sub> w badaniu Kasper 2010 definiowano jako uzyskanie nie więcej niż 6 punktów w ocenianej skali (brak zaburzeń depresyjnych). W badaniu nie wykazano istotnej różnicy między grupą przyjmujących agomelatynę a przyjmujących sertralinę pod względem odsetka pacjentów w remisji wg skali HAM-D<sub>17</sub> (Tab. 35).

**Tab. 35**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D<sub>17</sub>.**

Kasper 2010	49	150	32,7	45	156	28,8	0,469	1,13 (0,81; 1,59) p=0,47
-------------	----	-----	------	----	-----	------	-------	-----------------------------

#### 4.2.5.3.4 Zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I

Pacjenci przyjmujący agomelatynę uzyskali istotnie większą poprawę nasilenia depresji w skali CGI-I po 4 tygodniach terapii w porównaniu z pacjentami leczonymi sertralina (MD=-0,30; 95%CI: -0,55; -0,05; p=0,02; Tab. 36). Ocenę poprawy stanu pacjenta w skali CGI-I przeprowadzono między 2 a 6 tygodniem leczenia.

**Tab. 36**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I.**

Kasper 2010	1,8	1,0	150	2,1	1,2	156	0,02	-0,30 (-0,55; -0,05)
-------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------	----------------------

#### 4.2.5.3.5 Odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I

W badaniu Kasper 2010 odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I definiowano jako uzyskanie oceny równej 1 lub 2. W powyższym badaniu nie wykazano różnicy między grupą z agomelatyną a grupą z sertralina pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali CGI-I (Tab. 37).

**Tab. 37**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali CGI-I.**

Badanie	Agomelatyna			Sertralina			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Kasper 2010	70	150	46,7	59	156	37,8	0,13	1,23 (0,95; 1,61)	p=0,12

#### 4.2.5.3.7 Nasilenie depresji wg skali CGI-S

Ze względu na brak danych w badaniu Kasper 2010 nie można oszacować wartości p dla różnicy zmian nasilenia depresji wg skali CGI-S między grupą leczonych agomelatyną a grupą leczonych sertralina. Jednakże w powyższym badaniu pacjenci przyjmujący agomelatynę uzyskali istotnie niższy wynik nasilenia depresji w skali CGI-S po zakończeniu terapii w porównaniu z pacjentami leczonymi sertralina (MD=-0,30; 95%CI: -0,57; -0,03; p=0,03; Tab. 43).

#### 4.2.5.3.8 Nasilenie lęku wg skali HAM-A

W badaniu Kasper 2010 wykazano znamienne przewagę agomelatyny nad sertralina pod względem poprawy nasilenia lęku wg skali HAM-A przy użyciu analizy kowariancji z wynikiem początkowym w skali HAM-A jako zmienną towarzyszącą (różnica między grupami wyniosła 2,34; 95%CI: 0,43; 4,26; p=0,017). Własna analiza średnich zmian nasilenia lęku wg skali HAM-A w badanych grupach z zastosowaniem metody Inverse Variance nie wykazała znamiennej różnicy między grupami (Tab. 39).



**Tab. 39**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: zmiana nasilenia lęku wg skali HAM-A.**

Badanie	Agomelatyna			Sertralina			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Kasper 2010	-14,5	9,8	150	-13,1	11,0	156	0,24	-1,40 (-3,73; 0,93)

**4.2.5.3.9 Ocena jakości snu na podstawie zapisów aktygraficznych oraz kwestionariusza LSEQ**

Ocenę snu w badaniu Kasper 2010 przeprowadzono z zastosowaniem aktygrafii nadgarstkowej oraz kwestionariusza LSEQ. Zapisy aktygraficzne służyły do obiektywnej oceny snu, na którą składały się: efektywność snu (stosunek czasu przeznaczonego na sen do czasu spędzonego w łóżku) oraz latencja snu (czas, jaki upływa od położenia się do łóżka do zaśnięcia). Kwestionariusz LSEQ posłużył do subiektywnej oceny snu przeprowadzonej przez pacjentów.

W badaniu Kasper 2010 wykazano znamienne przewagę agomelatyny w porównaniu z sertralina pod względem poprawy efektywności snu oraz latencji snu w pierwszym tygodniu terapii, która utrzymywała się w kolejnych tygodniach (od 1. do 6. tygodnia) (Tab. 40). Po 6 tygodniach terapii w grupie pacjentów leczonych agomelatyną efektywność snu była większa o 2,77% (95%CI: 1,17; 4,37;  $p < 0,001$ ) w porównaniu z grupą leczonych sertralina. Natomiast latencja snu w grupie leczonych agomelatyną była mniejsza o 8,87 min. (95%CI: -13,90; -3,84;  $p < 0,001$ ) w porównaniu z grupą leczonych sertralina. W grupie leczonych agomelatyną, po dwóch tygodniach terapii, odnotowano znamienne poprawę wyniku kwestionariusza LSEQ dla podskali Zasypianie (MD=7,40, 95%CI: 3,63; 11,17;  $p < 0,001$ ) oraz Jakość snu (MD=6,21; 95%CI: 1,92; 10,50;  $p < 0,001$ ) w porównaniu z grupą leczonych sertralina. Różnica między grupami po 6 tygodniach terapii nie była statystycznie istotna.

**Tab. 40**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: ocena parametrów snu (efektywność snu, latencja snu) na podstawie zapisów aktygraficznych w badaniu Kasper 2010.**

	0	77,2	117	76,5	114		
	1	78,3	117	74,8	113	<0,001	3,5
	2	78,2	112	76,4	101	0,018	1,8
Efektywność snu (%)	3	78,8	112	75,8	93	0,001	5
	4	78,9	105	75,1	87	<0,001	3,8
	5	78,4	99	75,2	79	0,007	3,2
	6	78,9	88	75,7	71	0,001	3,2
	0	22,5	117	23,5	114		
	1	19,5	117	28,4	113	<0,001	-8,9
	2	18,8	112	26,7	101	<0,001	-7,9
Latencja snu (min.)	3	18,8	112	28,1	93	<0,001	-9,3
	4	19,6	105	29,7	87	<0,001	-10,1
	5	20,2	99	29,9	79	0,003	-9,7
	6	18,9	88	27,8	71	0,005	-8,9

**Tab. 41**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: zmiana parametrów snu po 6 tygodniach leczenia (efektywność snu, latencja snu) na podstawie zapisów aktygraficznych w badaniu Kasper 2010.**

Efektywność snu (%)	1,59	5,10	117	-1,18	7,09	114	p<0,001	2,77 (1,17; 4,37)
Latencja snu (min.)	-2,35	15,75	117	6,52	22,57	114	p<0,001	-8,87 (-13,90; -3,84)

**Tab. 42**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: ocena snu wg podskal kwestionariusza LSEQ w badaniu Kasper 2010.**

Podskala	Tydzień	Agomelatyna (N=150)		Sertralina (N=156)		p	MD (95%CI)
		śr. (mm)	SD	śr. (mm)	SD		
Zасыpianie (mm)	0	50	bd	50	bd		
	2	61,61	16,63	54,21	16,99	<0,001	7,40 (3,63; 11,17)
	6	65	bd	63	bd	ns	2
Jakość snu (mm)	0	50	bd	50	bd		
	2	60,60	18,25	54,39	19,99	<0,001	6,21 (1,92; 10,50)
	6	67,63	19,51	64,61	20,92	0,19	3,02 (-1,51; 7,55)

**Tab. 43**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: nasilenie depresji wg skali CGI-S.**

Badanie	WARTOŚĆ POCZĄTKOWA				WARTOŚĆ KOŃCOWA				ZMIANA										
	Agomelatyna	SD	N	śr.	Sertralina	SD	N	śr.	Agomelatyna	SD	N	śr.	Sertralina	SD	N	p			
Kasper 2010	4,7	0,7	150	4,7	0,7	157	1,00	2,5	1,1	150	2,3	1,3	156	0,03	150	-1,9	bd	156	-
Średnia różnica na końcu badania																			
MD=-0,30 (-0,57; -0,03)																			
Średnia różnica dla zmian																			
MD=-0,3																			

#### 4.2.5.4 Agomelatyna w porównaniu z wenlafaksyną

Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny przeprowadzono na podstawie 3 odnalezionych badań: Kennedy 2008, Lemoine 2007 i Martinotti 2012.

##### 4.2.5.4.1 Nasilenie depresji wg skali HAM-D

W badaniu Martinotti 2012 oraz Lemoine 2007 nie wykazano znamiennej różnicy między agomelatyną a wenlafaksyną pod względem poprawy nasilenia depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub> (Tab. 53).

##### 4.2.5.4.2 Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D

Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub> w badaniu Lemoine 2007 definiowano jako zmniejszenie wyniku o co najmniej 50% w porównaniu z wartością w momencie kwalifikacji do leczenia. W badaniu nie wykazano istotnej różnicy między grupą przyjmujących agomelatynę a grupą przyjmujących wenlafaksynę pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub> (Tab. 44).

**Tab. 44**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub>.**

Badanie	Agomelatyna			Wenlafaksyna			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Lemoine 2007	126	165	76,4	118	167	70,6	0,246	1,08 (0,95;1,23) p=0,24	

##### 4.2.5.4.3 Ocena snu wg skali HAM-D

W badaniu Lemoine 2007 jakość snu oceniono m.in. podskalą (suma punktów 4, 5 i 6) skali HAM-D<sub>17</sub>. Ze względu na brak danych nie można oszacować wartości p dla różnicy zmian w podskali dotyczącej snu między grupą leczonych agomelatyną i grupą leczonych wenlafaksyną. Jednakże pacjenci przyjmujący agomelatynę uzyskali średnio o 0,4 punktu istotnie niższy wynik w podskali HAM-D<sub>17</sub> dotyczącej snu w porównaniu z pacjentami leczonymi wenlafaksyną (MD=-0,40; 95%CI: -0,76; -0,04; p=0,03; Tab. 54).

##### 4.2.5.4.4 Nasilenie depresji wg skali MADRS

W badaniu Kennedy 2008 nie wykazano znamiennej różnicy między agomelatyną a wenlafaksyną w poprawie nasilenia depresji wg skali MADRS (Tab. 55).

#### 4.2.5.4.5 Odpowiedź na leczenie wg skali MADRS

Odpowiedź na leczenie wg skali MADRS w badaniu Kennedy 2008 definiowano jako zmniejszenie wyniku o co najmniej 50% w porównaniu z wartością w momencie kwalifikacji do leczenia. W badaniu nie wykazano istotnej różnicy między grupą przyjmujących agomelatynę a grupą przyjmujących wenlafaksynę pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali MADRS (Tab. 45).

**Tab. 45**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali MADRS.**

Badanie	Agomelatyna			Wenlafaksyna			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Kennedy 2008	100	137	73,0	93	139	66,9	0,295	1,09 (0,93; 1,27) p=0,27	

#### 4.2.5.4.7 Zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I

W badaniu Lemoine 2007 zastosowana przez autorów badania analiza statystyczna wskazała na znamienne przewagę agomelatyny nad wenlafaksyną w poprawie stanu klinicznego pacjenta wg skali CGI-I po 1. tygodniu (różnica między grupami wyniosła 0,39; 95%CI: 0,20; 0,58;  $p < 0,001$ ) i po 6 tygodniach leczenia (różnica między grupami 0,32; 95%CI: 0,06; 0,58;  $p = 0,016$ ). Własna analiza danych z zastosowaniem metody Inverse Variance wskazała na znamienne przewagę agomelatyny w poprawie stanu klinicznego pacjenta wg skali CGI-I po 1. tygodniu (MD=-0,40,  $p < 0,001$ ) i brak różnic między grupami po 6. tygodniu leczenia (Tab. 56).

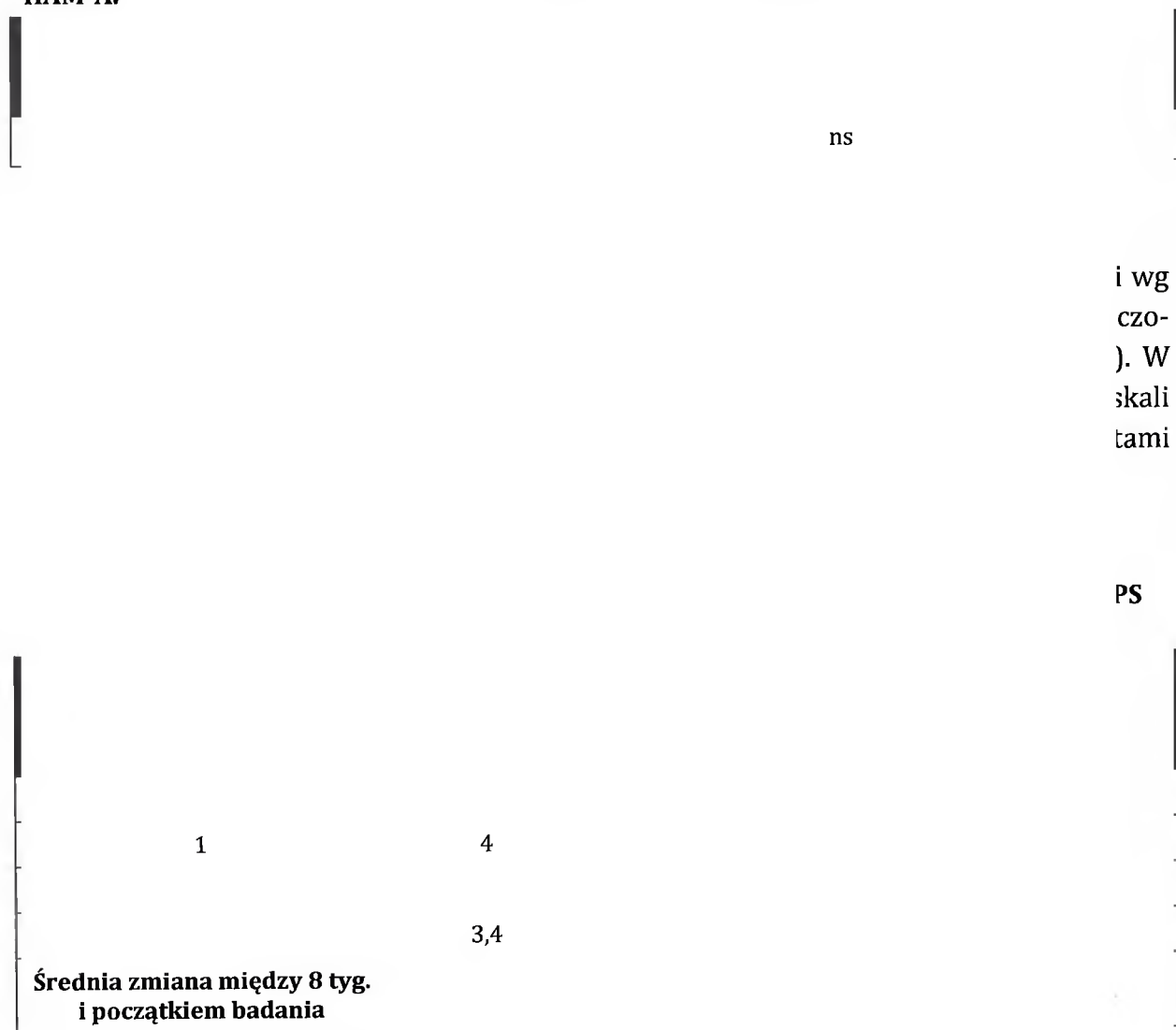
Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

#### 4.2.5.4.8 Nasilenie lęku wg skali HAM-A

W badaniu Martinotti 2012 nie wykazano różnicy między agomelatyną a wenlafaksyną pod względem poprawy nasilenia lęku wg skali HAM-A (Tab. 47).

**Tab. 47**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: zmiana nasilenia lęku wg skali HAM-A.**



#### 4.2.5.4.10 Ocena jakości snu wg kwestionariusza LSEQ

Wyniki kwestionariusza Oceny Snu Leeds (LSEQ) są przedstawione w milimetrach od 0 do 100 obliczonych na podstawie zaznaczeń pacjentów na 10-centymetrowych skalach analogowych.

W badaniu Lemoine 2007 pacjenci po zakończeniu terapii agomelatyną uzyskali lepsze wyniki dotyczące snu wg kwestionariusza LSEQ dla podskal: Zасыpianie, Jakość Snu, Samopoczucie Po Przebudzeniu oraz Integralność Zachowania w porównaniu z leczonymi

wenlafaksyną (Tab. 49). Różnica między grupami była znamienne statystycznie i wynosiła średnio: 6,4 mm ( $p < 0,001$ ) dla podskali Zасыпianie, 5,63 mm ( $p = 0,021$ ) dla podskali Jakość Snu, 4,86 mm ( $p = 0,040$ ) dla podskali Samopoczucie po Przebudzeniu oraz 5,16 mm ( $p = 0,024$ ) dla podskali Integralność Zachowania. Znamienne różnica między grupami w podskali Zасыпianie utrzymywała się przez cały okres terapii (od 1 do 6 tygodnia).

Osobna analiza podpunktów podskali Zасыпianie wskazała na większą skuteczność agomelatyny zarówno w ułatwianiu zасыпiania (MD=5,40;  $p = 0,022$ ) jak i w poprawie szybkości zасыпiania (MD=5,58;  $p = 0,019$ ) w porównaniu z wenlafaksyną i brak różnicy między lekami pod względem zmniejszenia uczucia senności w 6 tygodniu terapii (Tab. 50).

**Tab. 49**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: ocena snu wg podskal kwestionariusza LSEQ na podstawie badania Lemoine 2007.**

Tydzień	Agomelatyna		Wenlafaksyna		MD(95%CI)	p
	średnia ± SD	N	średnia ± SD	N		
<b>Podskala Zасыпianie (mm)</b>						
1	bd	bd	bd	bd	5,4	0,007
2	bd	bd	bd	bd	4,92	0,017
3	bd	bd	bd	bd	4,86	0,009
6	bd	bd	bd	bd	5,57	0,006
<b>Wartość końcowa</b>	<b>70,5±16,8</b>	<b>165</b>	<b>64,1±18,2</b>	<b>167</b>	<b>6,40 (2,63; 10,17)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Podskala Jakość Snu (mm)</b>						
1	61,2±19,6	154	55,7 ± 19,8	150	5,51 (1,06; 9,96)	0,015
2	62,2 ± 20,1	158	61,3 ± 21,4	144	0,89 (-3,82; 5,60)	0,710
3	67,0 ± 20,7	153	64,9 ± 18,3	137	2,19 (-2,35; 6,73)	0,343
6	76,3 ± 18,1	132	71,4 ± 19,8	124	4,85 (0,19; 9,51)	0,041
<b>Wartość końcowa</b>	<b>72,5 ± 21,4</b>	<b>164</b>	<b>66,9 ± 22,3</b>	<b>160</b>	<b>5,63 (0,85; 10,41)</b>	<b>0,021</b>
<b>Podskala Samopoczucie Po Przebudzeniu (mm)</b>						
1	57,4 ± 18,9	153	53,8 ± 18,2	150	3,69 (-0,50; 7,88)	0,084
2	61,1 ± 18,0	156	55,5 ± 18,1	143	5,57 (1,45; 9,69)	0,008
3	63,1 ± 20,5	153	57,5 ± 19,5	136	5,54 (0,89; 10,19)	0,020
6	69,4 ± 19,4	132	64,3 ± 21,4	125	5,13 (0,12; 10,14)	0,045
<b>Wartość końcowa</b>	<b>66,9 ± 20,5</b>	<b>163</b>	<b>62,0 ± 21,8</b>	<b>160</b>	<b>4,86 (0,23; 9,49)</b>	<b>0,040</b>
<b>Podskala Integralność Zachowania (mm)</b>						
1	58,6 ± 17,8	157	48,4 ± 18,5	155	10,25 (6,21; 14,29)	<0,001
2	57,8 ± 18,4	159	55,2 ± 19,2	146	2,60 (-1,63; 6,83)	0,227
3	61,0 ± 19,2	154	59,5 ± 18,5	137	1,49 (-2,87; 5,85)	0,501



Tydzień	Agomelatyna		Wenlafaksyna		MD(95%CI)	p
	średnia ± SD	N	średnia ± SD	N		
						8
						4
						y- 07.
Skala LSEQ, Podskala Zасыpianie	Agomelatyna N=165		Wenlafaksyna N=167		MD (95%CI)	p
	średnia ± SD		średnia ± SD			
Zасыpianie (mm): trudniej niż zwykle – łatwiej niż zwykle	78,7±19,8		73,3±20,3		5,40 (0,79; 10,00)	0,022
Zасыpianie (mm): szybciej niż zwykle – wolniej niż zwykle	77,9±17,4		72,3±20,3		5,58 (0,94; 10,21)	0,019
Zасыpianie (mm): czułem się mniej śpiący niż zwykle – czułem się bardziej śpiący niż zwykle	60,2±25,7		54,3±24,5		5,91 (-0,28; 12,09)	0,061

#### 4.2.5.4.11 Ocena funkcji seksualnych wg Sex FX Scale

Funkcje seksualne w badaniu Kennedy 2008 oceniono wg Sex FX Scale. W subpopulacji SA-FS (grupa aktywnych seksualnie pacjentów, N=193) wykazano istotnie mniejsze ryzyko pogorszenia funkcji seksualnych ocenionych podskala: Popęd/Pożądanie (RR=0,35; 95%CI: 0,14; 0,86) oraz Orgazm (RR=0,46; 95%CI: 0,22; 0,99), a także mniejsze ryzyko pogorszenia Całkowitej Satysfakcji (RR=0,36; 95%CI: 0,13; 0,99) w grupie pacjentów przyjmujących agomelatynę w porównaniu z grupą leczonych wenlafaksyną (Tab. 51). Natomiast nie wykazano różnicy między grupami w sumarycznym wyniku w skali Sex FX (Tab. 51).

W subpopulacji pacjentów SA-R (grupa aktywnych seksualnie pacjentów z remisją depresji, N=111) wykazano istotnie mniejsze ryzyko pogorszenia funkcji seksualnych ocenionych podskala: Popęd/Pożądanie (RR=0,17; 95%CI: 0,04; 0,74) oraz Orgazm (RR=0,23; 95%CI: 0,07; 0,79) w grupie pacjentów przyjmujących agomelatynę w porównaniu z grupą leczonych wenlafaksyną (Tab. 51). Natomiast nie wykazano różnicy między grupami w sumarycznym wyniku w skali Sex FX oraz Całkowitej Satysfakcji (Tab. 51).

Ze względu na brak danych nie można oszacować wartości p dla różnicy zmian wyników w skali Sex FX w subpopulacji SA-R między grupą leczonych agomelatyną i grupą leczo-

nych wenlafaksyną. Jednakże na końcu badania zarówno wyniki sumaryczne, jak i wyniki w poszczególnych podskalach Sex FX Scale nie różniły się istotnie między grupami kobiet i mężczyzn przyjmujących agomelatynę lub wenlafaksynę (Tab. 52). Wyjątek stanowi istotnie większa poprawa wyniku w podskali Orgazm w grupie kobiet leczonych agomelatyną w porównaniu z grupą kobiet leczonych wenlafaksyną (MD=1,90; 95%CI: 0,53; 3,27; p=0,009; Tab. 52).

**Tab. 51**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: odsetek pacjentów z pogorszeniem funkcji seksualnych wg skali Sex FX w subpopulacji SA-FS i SA-R w badaniu Kennedy 2008 .**

Subpopulacja SA-FS									
Popęd/Pożądanie	6	103	6,0	15	90	16,4	<0,001	0,35 (0,14; 0,86) p=0,024	-0,11 (-0,20; -0,02) p=0,017
Orgazm	9	103	9,1	17	90	18,5	0,001	0,46 (0,22; 0,99) p=0,046	-0,10 (-0,199; -0,004) p=0,041
Wynik sumaryczny	8	103	8,2	14	90	15,2	<0,001	0,50 (0,22; 1,14) p=0,097	
Całkowita satysfakcja	5	103	4,9	12	90	12,8	0,005	0,36 (0,13; 0,99) p=0,049	-0,09 (-0,166; -0,003) p=0,042
Subpopulacja SA-R									
Popęd/Pożądanie	2	60	3,6	10	51	19,4	0,007	0,17 (0,04; 0,74) p=0,018	-0,16 (-0,28; -0,05) p=0,007
Orgazm	3	60	4,3	11	51	21,2	<0,001	0,23 (0,07; 0,79) p=0,019	-0,17 (-0,29; -0,04) p=0,010
Wynik sumaryczny	4	60	7,3	8	51	15,7	0,219	0,43 (0,14; 1,33) p=0,142	
Całkowita satysfakcja	1	60	2,5	6	51	11,8	0,006	0,14 (0,02; 1,14) p=0,066	

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

**Tab. 52**  
**Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: ocena funkcji seksualnych wg skali Sex FX w subpopulacji SA-R w badaniu Kennedy 2008.**

Podskala skali Sex FX	WARTOŚCI POCZĄTKOWE			WARTOŚCI KOŃCOWE			P	ZMIANA			
	średnia	SD	N	średnia	SD	N		średnia	SD	N	
<b>A. Kobiety w grupie SA-R</b>											
	Agomelatyna	Wenlafaksyna	Agomelatyna	Wenlafaksyna	Agomelatyna	Wenlafaksyna		Agomelatyna	Wenlafaksyna	Wenlafaksyna	
	N=46	N=33	N=46	N=33	N=46	N=33		N=46	N=33	N=33	
Popęd/Pożądanie	4,7	3,3	5,0	3,6	7,0	4,7	0,908	2,3	bd	2,0	bd
Podniecenie	9,3	1,5	9,4	1,3	10,0	2,2	0,543	0,7	bd	0,3	bd
Orgazm	8,2	1,5	7,8	1,4	8,5	2,3	0,009	0,3	bd	-1,2	bd
Wynik sumaryczny	22,2	5,2	22,2	4,5	25,4	6,3	0,237	3,2	bd	1,0	bd
Całkowita satysfakcja	8,5	4,7	9,8	4,8	11,5	5,0	0,804	3	bd	2,1	bd
<b>B. Mężczyźni w grupie SA-R</b>											
	Agomelatyna	Wenlafaksyna	Agomelatyna	Wenlafaksyna	Agomelatyna	Wenlafaksyna		Agomelatyna	Wenlafaksyna	Wenlafaksyna	
	N=14	N=18	N=14	N=18	N=14	N=18		N=14	N=18	N=18	
Popęd/Pożądanie	6,6	2,9	9,7	4,8	9,9	3,4	0,245	3,3	bd	0,4	bd
Podniecenie	9,9	1,6	11,1	2,5	10,6	2,8	0,995	0,7	bd	0,5	bd
Orgazm	8,9	0,9	9,7	1,4	8,9	2,8	0,117	0,0	bd	-1,4	bd
Wynik sumaryczny	25,4	4,6	30,4	7,9	29,3	7,2	0,176	3,9	bd	-0,5	bd
Całkowita satysfakcja	9,9	2,9	9,5	4,1	12,7	2,6	0,875	2,8	bd	2,8	bd

**Tab. 53**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: nasilenie depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub>.**

Badanie	WARTOŚĆ POCZĄTKOWA						ZMIANA							
	Agomelatyna			Wenlafaksyna			Agomelatyna			Wenlafaksyna				
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	śr.	SD	N	śr.	SD	N	p	
Lemoine 2007	4,6	1,2	165	4,6	1,4	167	1,4	1,6	165	1,3	1,7	167	0,03	
	Średnia różnica na końcu badania MD=-0,40 (-0,76; -0,04)													
	Średnia różnica dla zmian MD=-0,4													

Badanie	WARTOŚĆ KOŃCOWA						ZMIANA							
	Agomelatyna			Wenlafaksyna			Agomelatyna			Wenlafaksyna				
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	śr.	SD	N	śr.	SD	N	p	
Lemoine 2007	4,6	1,2	165	4,6	1,4	167	1,4	1,6	165	1,3	1,7	167	0,03	
	Średnia różnica na końcu badania MD=-0,40 (-0,76; -0,04)													
	Średnia różnica dla zmian MD=-0,4													

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

Tab. 55

**Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: nasilenie depresji wg skali MADRS.**

Badanie	WARTOŚĆ POZĄTKOWA				WARTOŚĆ KOŃCOWA				ZMIANA							
	Agomelatyna	SD	N	p	Agomelatyna	SD	N	p	Agomelatyna	SD	N	p	Wenlafaksyna	SD	N	p
	śr.				śr.				śr.				śr.			

Badanie	WARTOŚĆ PO PIERWSZYM TYGODNIU TERAPII				WARTOŚĆ KOŃCOWA			
	Agomelatyna	SD	N	p	Agomelatyna	SD	N	p
Lemoine 2007	śr.				śr.			

Średnia różnica po pierwszym tygodniu badania  
MD=-0,40 (-0,58; -0,22)

Średnia różnica na końcu badania  
MD=0,00 (-0,16; 0,16)

#### 4.2.5.5 Agomelatyna w porównaniu z komparatorem połączonym

Komparatorem połączonym w niniejszej analizie są leki przeciwdepresyjne obecnie refundowane z grup refundacyjnych 184.0 i 187.0, dla których istnieją dowody bezpośrednie. Leki składające się na komparator połączony w poszczególnych punktach końcowych skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 57**  
**Leki składające się na komparator połączony w poszczególnych punktach końcowych skuteczności i bezpieczeństwa.**

Nasilenie depresji wg skali HAM-D	X	X	X	X
Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D	X	X	X	X
Remisja wg skali HAM-D	X	X	X	
Jakość snu wg skali HAM-D	X			X
Nasilenie depresji wg skali MADRS		X		X
Zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I	X		X	X
Odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I	X	X	X	
Remisja wg skali CGI-I	X	-	X	
Nasilenie depresji wg skali CGI-S	X	X	X	
Nasilenie lęku wg skali HAM-A	X	X	X	X
Ocena snu wg kwestionariusza LSEQ (podskala Jakość Snu)			X	X
Zdarzenia niepożądane ogółem	X	X	X	X
Ciężkie zdarzenia niepożądane	X	X		
Działania niepożądane leku	X			X
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	X	X	X	X
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności	X		X	X
Samobójstwa i próby samobójcze		X		X
Ból głowy	X			X

Punkt końcowy	Fluoksetyna	Paroksetyna	Sertralina	Wenlafaksyna
Nudności	X	X	-	X
Infekcja górnych dróg oddechowych	X	X	-	X
Suchość w jamie ustnej	X	X	X	X
Biegunka	X	X	X	X
Senność	X	X	-	X
Ból brzucha	X	X	-	X
Zawroty głowy	X	X	-	X
Wymioty	X	-	-	X
Grypa lub objawy grypopodobne	X	-	-	X
Zwiększone pocenie	-	-	X	X
Zaparcia	X	-	-	X
Zmęczenie	-	X	X	-
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	X	-	-	X

#### 4.2.5.5.1 Nasilenie depresji wg skali HAM-D

Metaanaliza 6 badań wykazała dużą heterogeniczność danych ( $I^2=80\%$ ). Przy znacznej niejednorodności badań ( $I^2>75\%$ ) zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions v. 5.0.1* nie należy przeprowadzać łącznej analizy danych. Poglądowo wykres metaanalizy przedstawiono na Ryc. 3. Po wykluczeniu badania CAGO178A2303, metaanaliza 5 badań wskazała na znamienne większą skuteczność agomelatyny w porównaniu z komparatorem połączonym (fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna, paroksetyna) pod względem zmniejszenia nasilenia depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub> (MD=-1,09; 95%CI: -1,90; -0,29; p=0,008; Tab. 58; Ryc. 3; Ryc. 4).

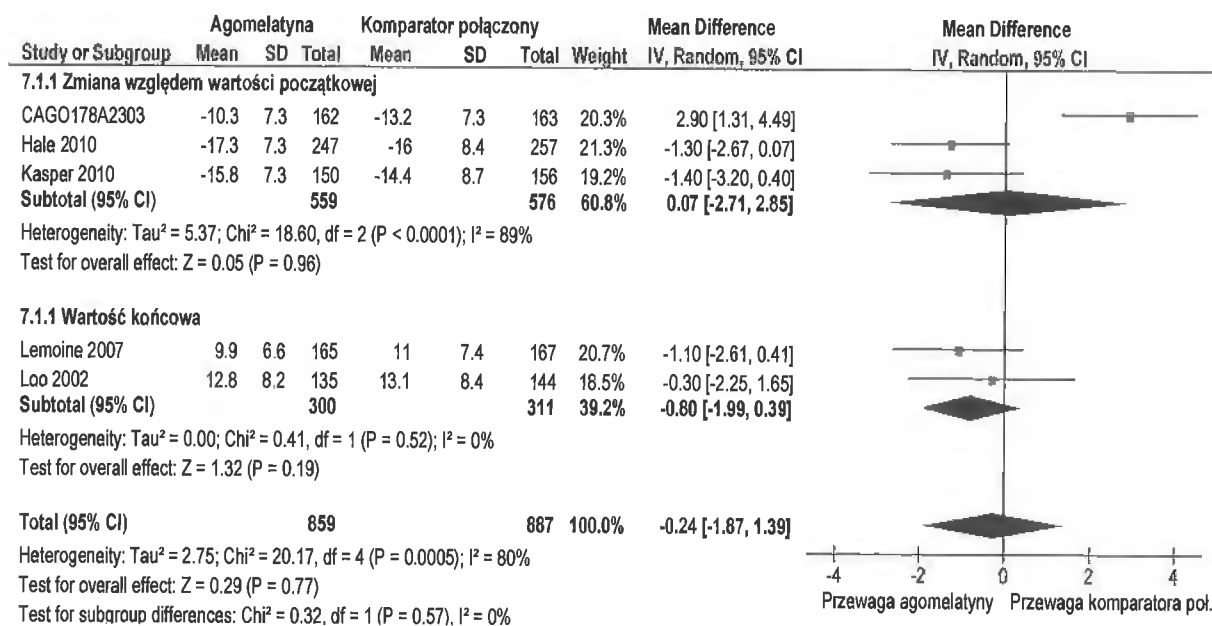
**Tab. 58**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: nasilenie depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub>.**

Badanie	WARTOŚĆ KOŃCOWA						ZMIANA							
	Agomelatyna			Komparator połączony			Agomelatyna				Komparator połączony			
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	p	śr.	SD	N	śr.	SD	N	p
CAGO178 A2303	17,1	7,4	162	14,0	7,5	163	<0,01	-10,3	7,3	162	-13,2	7,3	163	<0,01
Hale 2010	11,1	7,3	247	12,7	8,5	257	0,02	-17,3	7,3	247	-16,0	8,4	257	0,06
Kasper 2010	10,3	7,0	150	12,1	8,3	156	0,04	-15,8	7,3	150	-14,4	8,7	156	0,13
Lemoine 2007	9,9	6,6	165	11,0	7,4	167	0,15	-16,0	bd	165	-15,0	bd	167	ns
Loo 2002	12,8	8,2	135	13,1	8,4	144	0,75	-14,6	bd	135	-14,2	bd	144	-
Martinotti 2012	bd	bd	-	bd	bd	-	-	-15,0	bd	30	-15,0	bd	30	ns

**Ryc. 3**

**Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: nasilenie depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub>. Miara wyników: średnia różnica.**

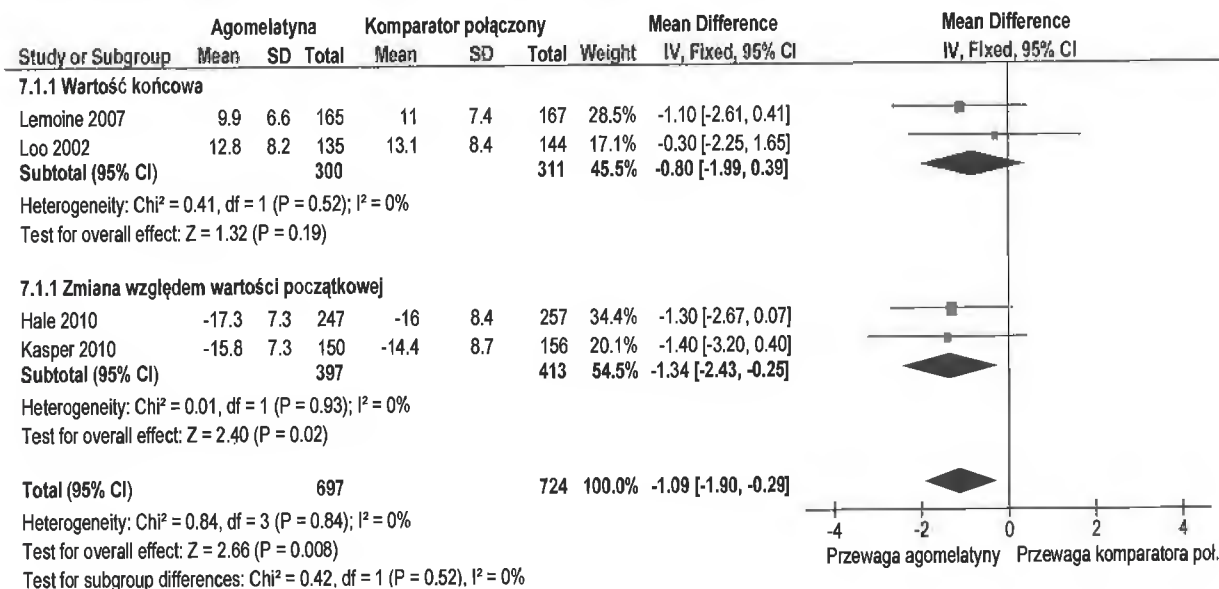


**Ryc. 4**

**Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: nasilenie depresji**



wg skali HAM-D<sub>17</sub> (wariant z wykluczeniem badania CAGO178A2303). Miara wyników: średnia różnica.



#### 4.2.5.5.2 Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D

Metaanaliza 4 badań wskazała na większą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub> (zmniejszenie wyniku o co najmniej 50% w porównaniu z wartością w momencie kwalifikacji do leczenia) podczas stosowanie agomelatyny w porównaniu z komparatorem połączonym (fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna, paroksetyna) (RR=1,11; 95%CI: 1,03; 1,19; p=0,005; Tab. 59; Ryc. 5; Ryc. 6)

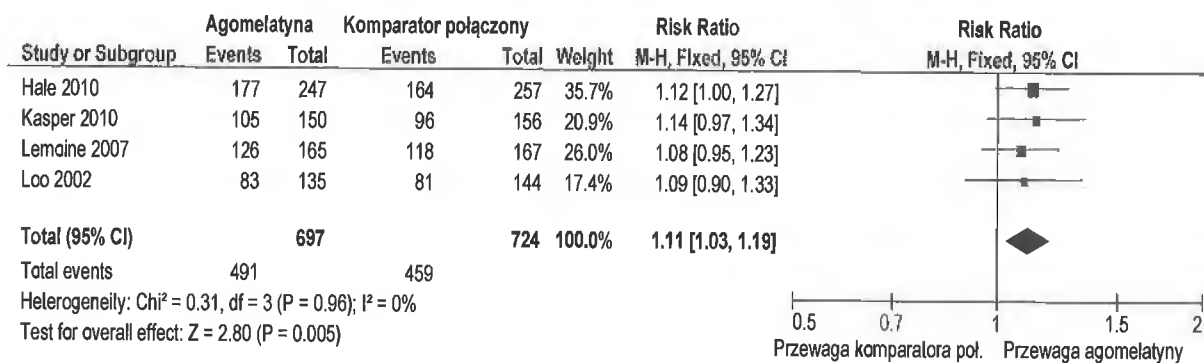
**Tab. 59**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub>.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony				RR (95%CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%	p		
Hale 2010	177	247	71,7	164	257	63,8	0,06	1,11 (1,03; 1,19) p=0,005	0,07 (0,02; 0,12) p=0,005
Kasper 2010	105	150	70,0	96	156	61,5	0,119		
Lemoine 2007	126	165	76,4	118	167	70,6	0,246		
Loo 2002	83	135	61,5	81	144	56,3	0,396		

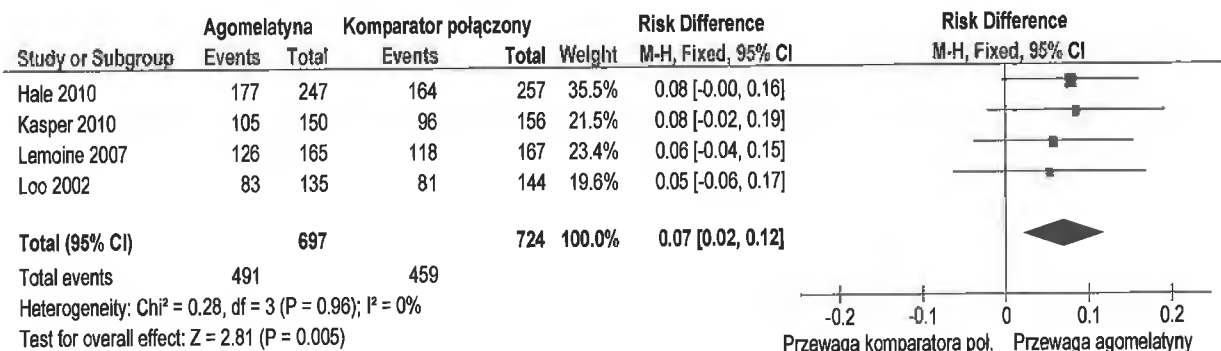
**Ryc. 5**

**Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub>. Miara wyników: ryzyko względne.**



Ryc. 6

Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub>. Miara wyników: różnica ryzyka.



#### 4.2.5.5.3 Remisja wg skali HAM-D

Metaanaliza 4 badań wykazała dużą heterogeniczność danych (I<sup>2</sup>=84%). Przy znacznej niejednorodności badań (I<sup>2</sup>>75%) zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions v. 5.0.1* nie należy przeprowadzać łącznej analizy danych. Poglądowo wykres metaanalizy przedstawiono na Ryc. 7. Po wykluczeniu badania CAGO178A2303, metaanaliza 3 badań nie wykazała znamiennej różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, sertralina, paroksetyna) pod względem odsetka pacjentów uzyskujących remisję wg skali HAM-D<sub>17</sub> (Tab. 60, Ryc. 8). Remisję w skali HAM-D<sub>17</sub> w badaniu Loo 2002 definiowano jako uzyskanie nie więcej niż 7 punktów, w badaniach Hale 2010 i Kasper 2010 jako uzyskanie nie więcej niż 6 punktów, natomiast w badaniu CAGO178A2303 definiowano jako uzyskanie równo 7 punktów w powyższej skali. Przyczynę niejednorodności upatruje się w odmiennym zdefiniowaniu remisji w skali HAM-D<sub>17</sub> w badaniach Loo 2002, Hale 2010, Kasper 2010 (zakres) i badaniu CAGO178A2303 (konkretna wartość).

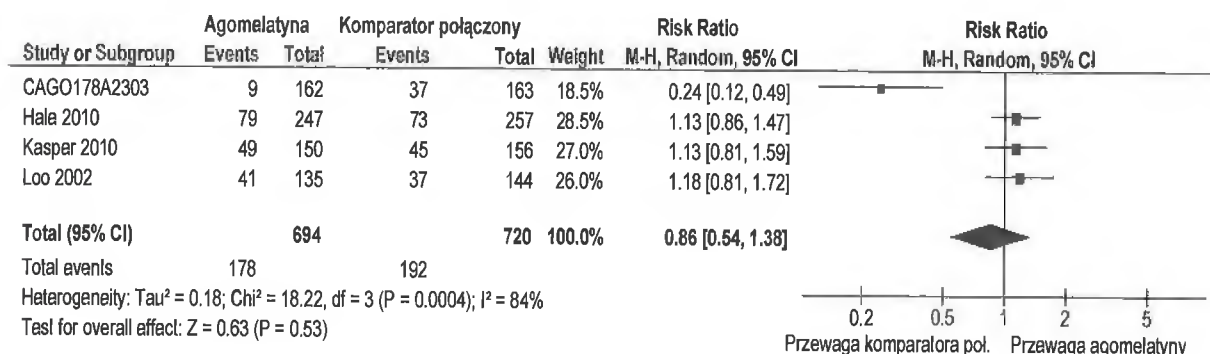
Tab. 60

Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D<sub>17</sub>.

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony				RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%	p		
CAGO178 A2303	9	162	5,6	37	163	22,7	<0,001	I <sup>2</sup> =84%	-
Hale 2010	79	247	32,0	73	257	28,4	0,381		
Kasper 2010	49	150	32,7	45	156	28,8	0,469		
Loo 2002	41	135	30,4	37	144	25,7	0,424		

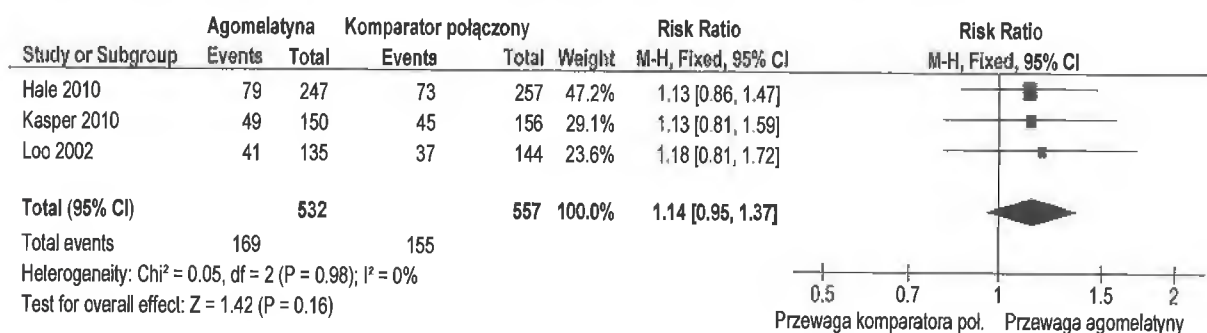
### Ryc. 7

Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D<sub>17</sub>. Miara wyników: ryzyko względne.



### Ryc. 8

Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D<sub>17</sub> (wariant z wykluczeniem badania CAGO178A2303). Miara wyników: ryzyko względne.



#### 4.2.5.5.4 Ocena snu wg skali HAM-D

Metaanaliza 2 badań wskazała na znamienne statystycznie większą skuteczność agomelatyny pod względem poprawy jakości snu ocenionej podskala HAM-D<sub>17</sub> (4, 5 i 6 punkt skali HAM-D<sub>17</sub>) w porównaniu z komparatorem połączonym (fluoksetyna, wenlafaksyna) (MD=-0,40; 95%CI: -0,64, -0,16; p<0,001; Tab. 61; Ryc. 9).

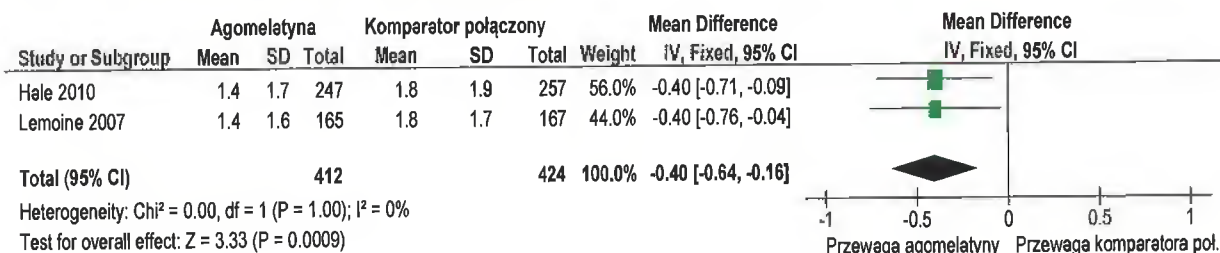
**Tab. 61**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: ocena snu wg podskali HAM-D<sub>17</sub>.**

Badanie	WARTOŚĆ KOŃCOWA							ZMIANA						
	Agomelatyna			Komparator połączonego				Agomelatyna			Komparator połączonego			
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	p	śr.	SD	N	śr.	SD	N	p
Hale 2010	1,4	1,7	247	1,8	1,9	257	0,01	-3,5	bd	247	-3,1	bd	257	-
Lemoine 2007	1,4	1,6	165	1,8	1,7	167	0,03	-3,2	bd	165	-2,8	bd	167	-

**Ryc. 9**

**Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: ocena snu wg podskali HAM-D<sub>17</sub>. Miara wyników: średnia różnica.**



#### 4.2.5.5.5 Nasilenie depresji wg skali MADRS

Metaanaliza 2 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (paroksetyna, wenlafaksyna) pod względem nasilenia depresji po zakończonym leczeniu wg skali MADRS (Tab. 62; Ryc. 10).

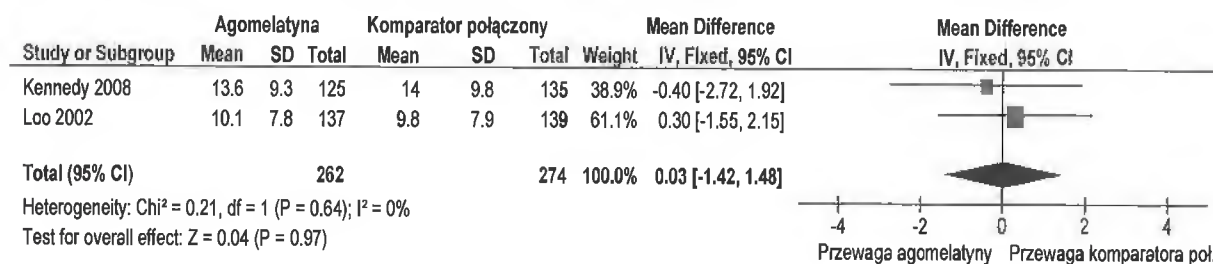
**Tab. 62**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: nasilenie depresji wg skali MADRS.**

Badanie	WARTOŚĆ KOŃCOWA							ZMIANA						
	Agomelatyna			Komparator połączonego				Agomelatyna			Komparator połączonego			
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	p	śr.	SD	N	śr.	SD	N	p
Loo 2002	13,6	9,3	125	14,0	9,8	135	0,75	-17,3	bd	125	-17,7	bd	135	-
Kennedy 2008	10,1	7,8	137	9,8	7,9	139	0,75	-17,8	bd	137	-18,1	bd	139	ns

### Ryc. 10

#### Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: nasilenie depresji wg skali MADRS. Miara wyników: średnia różnica.



#### 4.2.5.5.6 Zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I

Metaanaliza 2 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna) pod względem stanu pacjenta ocenionego skalą CGI-I po zakończeniu leczenia (Tab. 63, Ryc. 11).

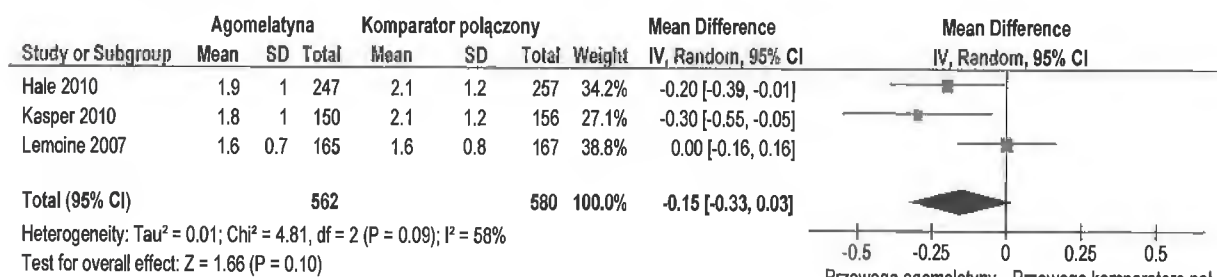
Tab. 63

#### Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I.

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony				MD (95% CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	p	
Hale 2010	1,9	1,0	247	2,1	1,2	257	0,04	-0,15 (-0,33; 0,03) p=0,10
Kasper 2010	1,8	1,0	150	2,1	1,2	156	0,02	
Lemoine 2007	1,6	0,7	165	1,6	0,8	167	1,00	

### Ryc. 11

#### Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I. Miara wyników: średnia różnica.



#### 4.2.5.5.7 Odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I

Metaanaliza 3 badań wykazała dużą heterogeniczność danych (I<sup>2</sup>=84%). Przy znacznej niejednorodności badań (I<sup>2</sup>>75%) zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions v. 5.0.1* nie należy przeprowadzać łącznej analizy danych. Poglądowo wykres metaanalizy przedstawiono na Ryc. 12. Po wykluczeniu badania CA-

GO178A2303, metaanaliza 2 badań wskazała na większą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie wg skali CGI-I (ocena równa 1 lub 2 w powyższej skali) podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z komparatorem połączonym (fluoksetyna, sertralina) (RR=1,11; 95%CI: 1,03; 1,20; p=0,007; Tab. 64; Ryc. 13; Ryc. 14).

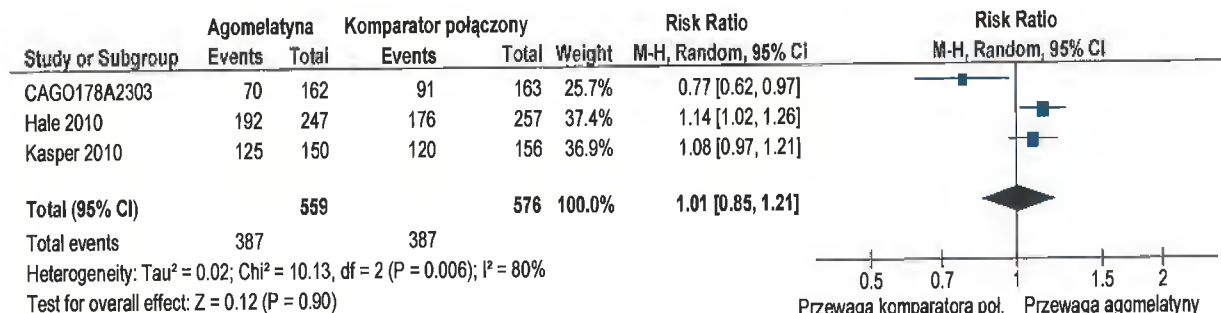
**Tab. 64**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali CGI-I.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony				RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%	p		
CAGO178A2303	70	162	43,2	91	163	56,2	0,02		
Hale 2010	192	247	77,7	176	257	68,8	0,023	I <sup>2</sup> =84%	-
Kasper 2010	125	150	83,3	120	156	76,9	0,20		

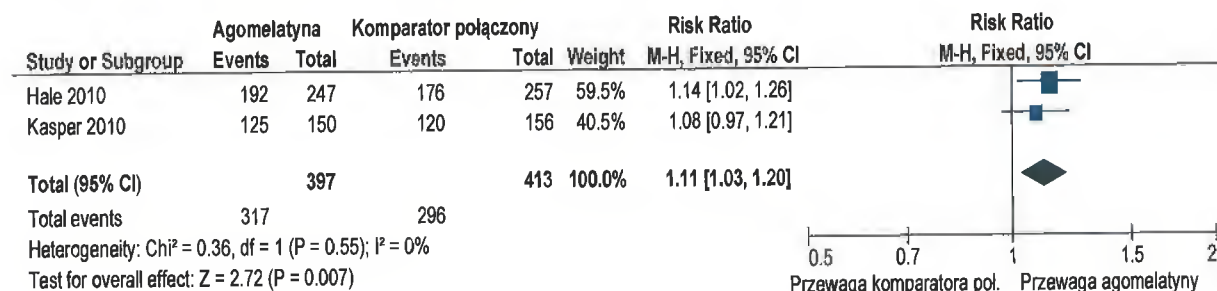
**Ryc. 12**

**Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali CGI-I. Miara wyników: ryzyko względne.**



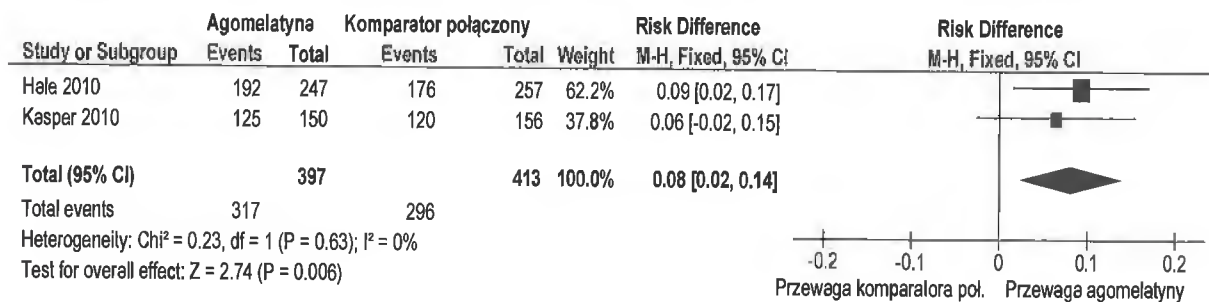
**Ryc. 13**

**Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali CGI-I (wariant z wykluczeniem badania CAGO178A2303). Miara wyników: ryzyko względne.**



Ryc. 14

Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali CGI-I (wariant z wykluczeniem badania CA-GO178A2303). Miara wyników: różnica ryzyka.



#### 4.2.5.5.8 Remisja wg skali CGI-I

Metaanaliza 2 badań nie wykazała znamiennej różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, sertralina) pod względem odsetka pacjentów uzyskujących remisję wg skali CGI-I (Tab. 65, Ryc. 15). Remisję w skali CGI-I w badaniach Hale 2010 i Kasper 2010 definiowano jako uzyskanie oceny równej 1.

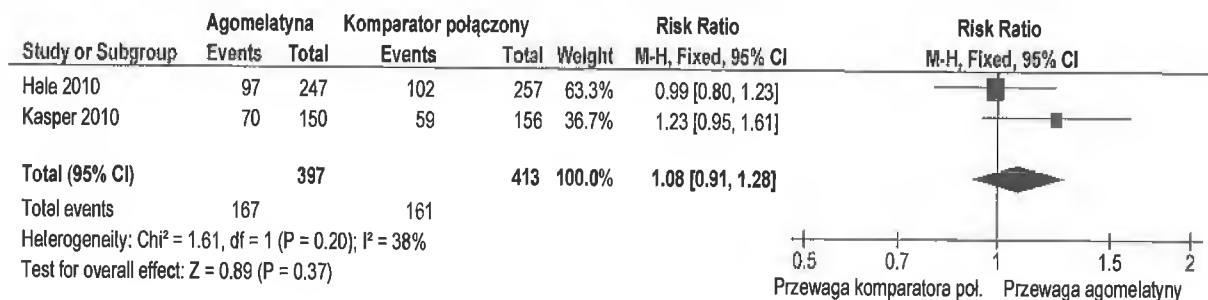
Tab. 65

Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z remisją wg skali CGI-I.

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony				RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%	p		
Hale 2010	97	247	39,3	102	257	39,8	0,896	1,08 (0,91; 1,28)	
Kasper 2010	70	150	46,7	59	156	37,8	0,13	p=0,37	-

Ryc. 15

Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z remisją wg skali CGI-I. Miara wyników: ryzyko względne.





#### 4.2.5.5.9 Nasilenie depresji wg skali CGI-S

Metaanaliza 3 badań wskazała na mniejsze nasilenie depresji wg skali CGI-S w grupie pacjentów stosujących agomelatynę w porównaniu ze stosującymi komparator połączonej (fluoksetyna, sertralina, paroksetyna) (MD=-0,19; 95%CI: -0,35; -0,03; p=0,02; Tab. 66; Ryc. 16).

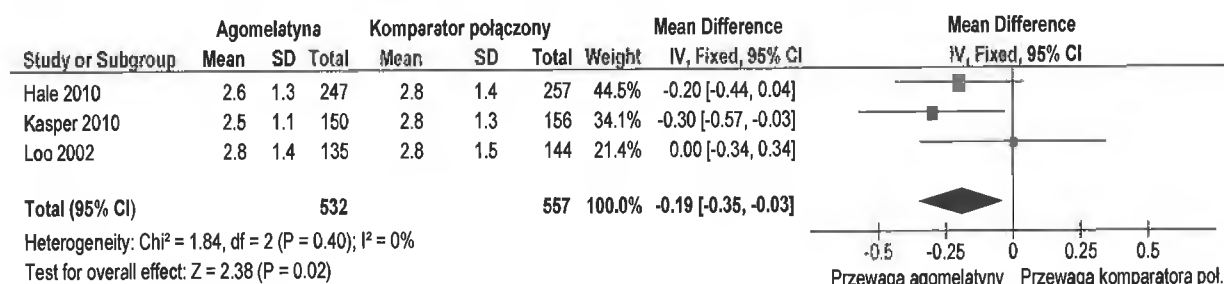
**Tab. 66**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: nasilenie depresji wg skali CGI-S.**

Badanie	WARTOŚĆ KOŃCOWA							ZMIANA							
	Agomelatyna			Komparator połączony				Agomelatyna				Komparator połączony			
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	p	śr.	SD	N	śr.	SD	N	p	
Hale 2010	2,6	1,3	247	2,8	1,4	257	0,10	-2,4	bd	247	-2,2	bd	257	-	
Kasper 2010	2,5	1,1	150	2,8	1,3	156	0,03	-2,2	bd	150	-1,9	bd	156	-	
Loo 2002	2,8	1,4	135	2,8	1,5	144	0,60	-1,9	bd	135	-2,2	bd	144	-	

**Ryc. 16**

**Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: nasilenie depresji wg skali CGI-S. Miara wyników: średnia różnica.**



#### 4.2.5.5.10 Nasilenie lęku wg skali HAM-A

Metaanaliza 3 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, sertralina, paroksetyna, wenlafaksyna) pod względem zmniejszenia nasilenia lęku wg skali HAM-A (Tab. 67; Ryc. 17).

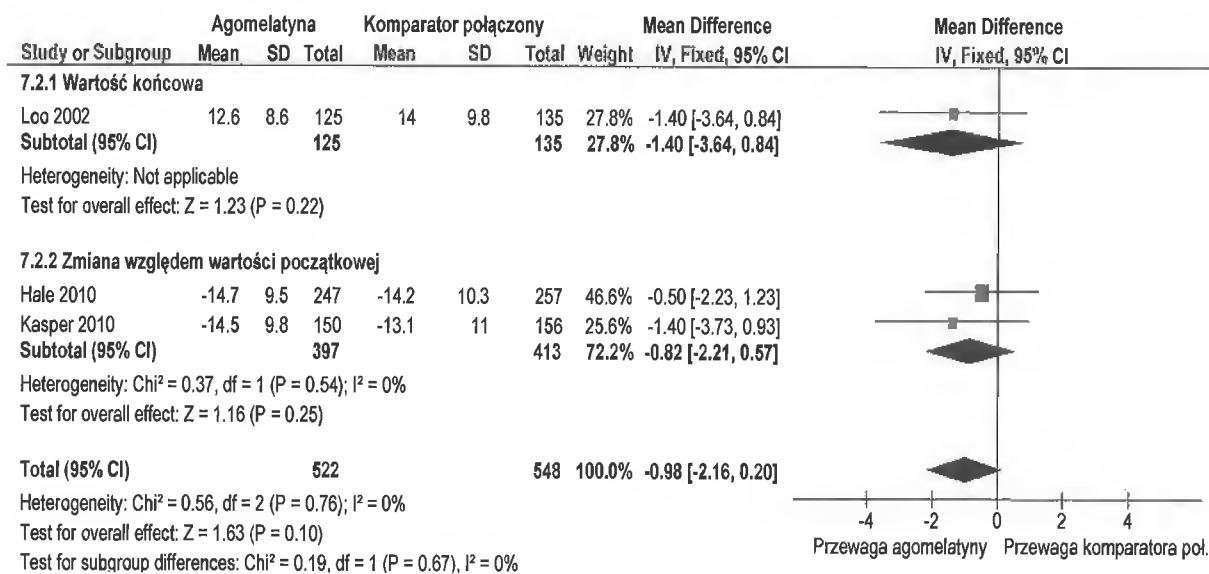
**Tab. 67**

**Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: nasilenie lęku wg skali HAM-A.**

Badanie	WARTOŚĆ KOŃCOWA						ZMIANA							
	Agomelatyna			Komparator połączony			Agomelatyna				Komparator połączony			
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	p	śr.	SD	N	śr.	SD	N	p
Hale 2010	11,1	8,1	247	12,3	10,0	257	0,14	-14,7	9,5	247	-14,2	10,3	257	0,57
Kasper 2010	bd	bd	150	bd	bd	156	-	-14,5	9,8	150	-13,1	11,0	156	0,24
Loo 2002	12,6	8,6	125	14,0	9,8	135	0,2	-13,2	bd	125	-12,0	bd	135	-
Martinotti 2012	bd	bd	30	bd	bd	30	-	-10	bd	30	-10	bd	30	ns

**Ryc. 17**

**Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: nasilenie lęku wg skali HAM-A. Miara wyników: średnia różnica.**

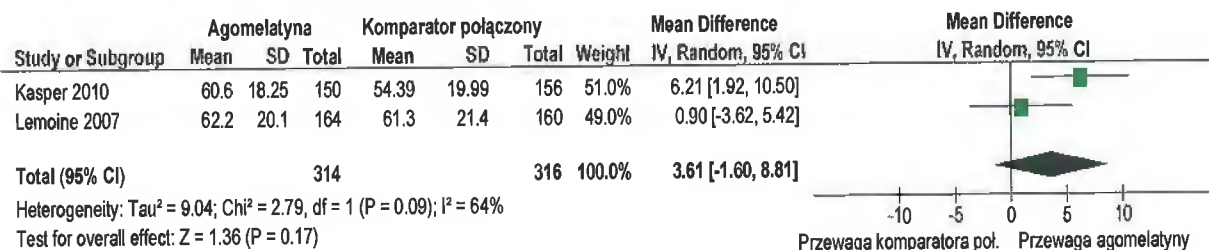


**4.2.5.5.11 Ocena snu wg kwestionariusza LSEQ (podskala Jakość Snu)**

Metaanaliza 2 badań wskazała na brak różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (sertralina, wenlafaksyna) pod względem poprawy wyniku podskali Jakość Snu kwestionariusza LSEQ po 2 tygodniach leczenia (sertralina, wenlafaksyna) (Tab. 68; Ryc. 18). Jednakże metaanaliza wyników po 6 tygodniach leczenia wskazała na większą poprawę wyniku podskali Jakości Snu kwestionariusza LSEQ w grupie stosujących agomelatynę w porównaniu z stosującymi komparator połączony (sertralina, wenlafaksyna) (MD=4,25; 95%CI: 0,96; 7,53; p=0,01; Tab. 68; Ryc. 19).

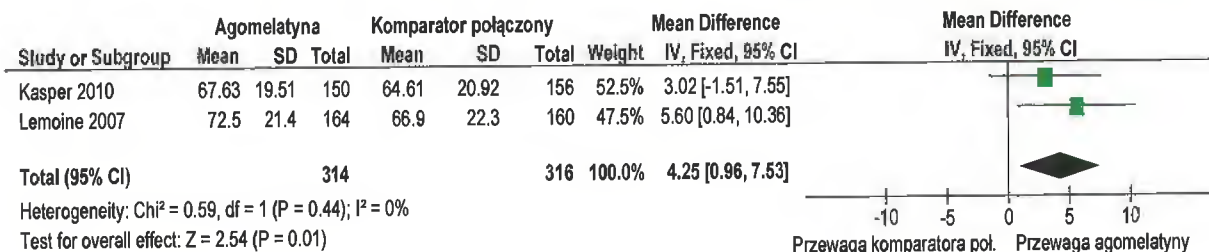
**Ryc. 18**

**Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: ocena jakości snu wg kwestionariusza LSEQ po dwóch tygodniach leczenia. Miara wyników: średnia różnica.**



**Ryc. 19**

**Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: ocena jakości snu wg kwestionariusza LSEQ po sześciu tygodniach leczenia. Miara wyników: średnia różnica.**



Tab. 68

Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: ocena snu wg podskal kwestionariusza LSEQ.

Badanie	Podskala	DRUGI TYDZIEŃ				WARTOŚĆ KONCOWA				p					
		Agomelatyna		Komparator połączonego		Agomelatyna		Komparator połączonego							
		śr.	SD	N	śr.	SD	N	śr.	SD		N				
Kasper 2010	Zasypianie (mm)	61,61	16,63	150	54,21	16,99	156	<0,001	65	bd	150	63	bd	156	ns
	Lemoine 2007	bd	bd	bd	bd	bd	bd	-	70,5	16,8	165	64,1	18,2	167	<0,001
Kasper 2010	Jakość snu (mm)	60,60	18,25	150	54,39	19,99	156	<0,001	67,63	19,51	150	64,61	20,92	156	0,19
	Lemoine 2007	62,2	20,1	164	61,3	21,4	160	0,710	72,5	21,4	164	66,9	22,3	160	0,021

## 4.2.6 Ocena bezpieczeństwa

### 4.2.6.1 Agomelatyna w porównaniu z fluoksetyną

Na podstawie danych z odnalezionych badań nie wykazano różnicy między agomelatyną a fluoksetyną pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych lub braku skuteczności terapii (Tab. 69, Ryc. 20, Ryc. 21). Natomiast wykazano większe ryzyko wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych podczas terapii agomelatyną w porównaniu z terapią fluoksetyną (RR=5,26; 95%CI: 1,16; 23,77; p=0,03; Tab. 69). W publikacji z badania Hale 2010 podkreślono również, że u 4 pacjentów przyjmujących agomelatynę i u 1 pacjenta przyjmującego fluoksetynę odnotowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych powyżej 3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu, ale mediany wartości parametrów wątrobowych dla każdej z grup nie różniły się między sobą.

**Tab. 69**

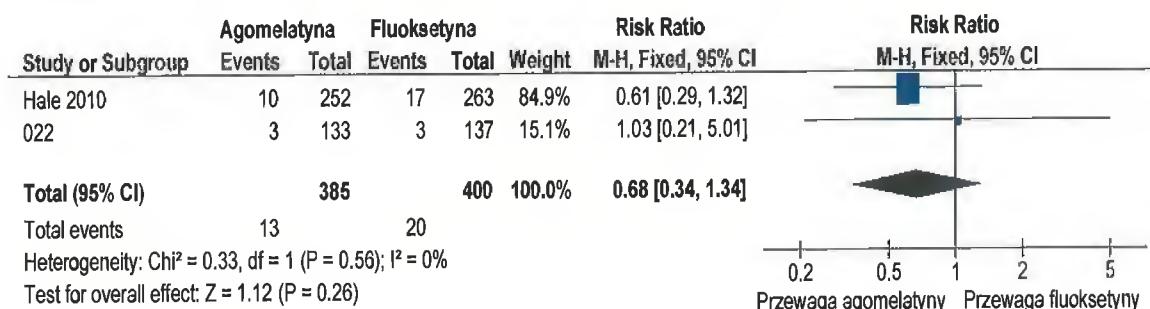
**Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach Hale 2010 i 022.**

Badanie	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	RR (95%CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Zdarzenia niepożądane łącznie</b>									
Hale 2010	143	250	57,2	148	263	56,3	0,83	1,02 (0,87; 1,18) p=0,83	-
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>									
Hale 2010	10	250	4,0	14	263	5,3	0,48	0,75(0,34; 1,66) p=0,48	-
<b>Działania niepożądane leku</b>									
Hale 2010	96	250	38,4	108	263	41,1	0,54	0,94 (0,76; 1,16) p=0,54	-
<b>Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych</b>									
Hale 2010	10	252	4,0	17	263	6,5	0,20	0,68 (0,34; 1,34) p=0,26	-
022	3	133	2,3	3	137	2,2	1,00		
<b>Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności</b>									
Hale 2010	7	252	2,8	13	263	4,9	0,26	0,93 (0,37; 2,33) p=0,87	-
022	14	133	10,5	10	137	7,3	0,40		
<b>Ból głowy</b>									
Hale 2010	40	250	16,0	30	263	11,4	0,13	1,40 (0,90; 2,18) p=0,13	-

Badanie	Agonelatyna			Fluoksetyna			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Nudności</b>									
Hale 2010	20	250	8,0	30	263	11,4	0,19	0,70 (0,41; 1,20) p=0,20	-
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>									
Hale 2010	10	250	4,0	2	263	0,8	0,02	5,26 (1,16; 23,77) p=0,03	0,032 (0,006; 0,059) p=0,02
<b>Suchość w jamie ustnej</b>									
Hale 2010	8	250	3,2	8	263	3,0	0,92	1,05 (0,40; 2,76) p=0,92	-
<b>Biegunka</b>									
Hale 2010	7	250	2,8	7	263	2,7	0,92	1,05 (0,37; 2,96) p=0,92	-
<b>Senność</b>									
Hale 2010	15	250	6,0	9	263	3,4	0,17	1,75 (0,78; 3,93) p=0,17	-
<b>Ból brzucha</b>									
Hale 2010	11	250	4,4	7	263	2,7	0,28	1,65 (0,65; 4,20) p=0,29	-
<b>Zawroty głowy</b>									
Hale 2010	7	250	2,8	9	263	3,4	0,69	0,82 (0,31; 2,16) p=0,69	-
<b>Wymioty</b>									
Hale 2010	5	250	2,0	7	263	2,7	0,77	0,75 (0,24; 2,34) p=0,62	-
<b>Grypa lub objawy grypopodobne</b>									
Hale 2010	6	250	2,4	7	263	2,7	0,85	0,90 (0,31; 2,65) p=0,85	-
<b>Zaparcia</b>									
Hale 2010	8	250	3,2	3	263	1,1	0,11	2,81(0,75; 10,46) p=0,12	-
<b>Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych</b>									
Hale 2010	4	250	1,6	1	263	0,4	0,21	4,21(0,47; 37,39) p=0,20	-

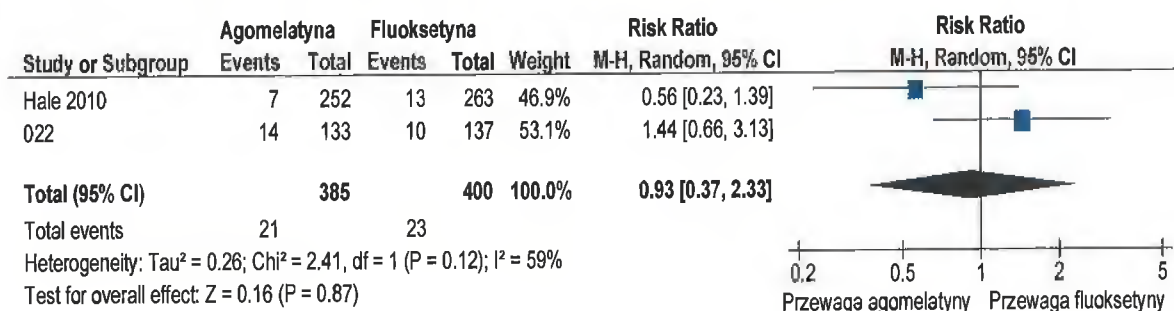
Ryc. 20

Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: ryzyko względne.



Ryc. 21

Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: częstość przerywania leczenia z powodu braku skuteczności. Miara wyniku: ryzyko względne.



#### 4.2.6.2 Agomelatyna w porównaniu z paroksetyną

Metaanaliza dwóch badań wykazała istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem ( $\text{RR}=0,84$ ;  $95\% \text{CI}$ : 0,75; 0,93;  $p=0,001$ ; Tab. 70; Ryc. 22; Ryc. 23) oraz nudności ( $\text{RR}=0,28$ ;  $95\% \text{CI}$ : 0,16; 0,49;  $p<0,001$ ; Tab. 70; Ryc. 26 ; Ryc. 27) podczas przyjmowania agomelatyny w porównaniu z przyjmowaniem paroksetyny. Jednocześnie na podstawie danych z badań Loo 2002, CAGO178 A2303 i 023 nie wykazano różnicy między grupami pod względem częstości występowania innych raportowanych zdarzeń niepożądanych (Tab. 70; Ryc. 28; Ryc. 29; Ryc. 30), przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (Tab. 70; Ryc. 24) lub braku skuteczności terapii (Tab. 70; Ryc. 25).

**Tab. 70**

**Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny: zdarzenia niepożądane raportowane w odnalezionych badaniach klinicznych.**

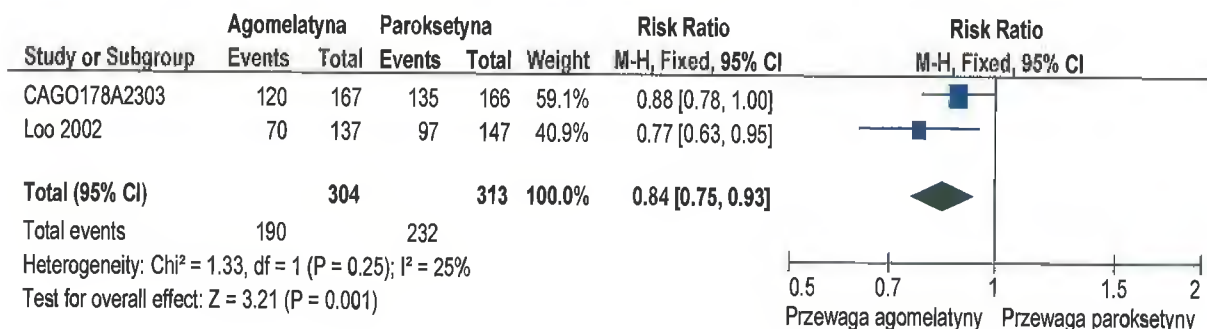
Badanie	Agomelatyna			Paroksetyna			p	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Zdarzenie niepożądane ogółem</b>									
Loo 2002	70	137	51,1	97	147	66,0	0,01	0,84 (0,75; 0,93) p=0,001	-0,12 (-0,19; -0,05) p=0,001
CAGO178 A2303	120	167	71,9	135	166	81,3	0,05		
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>									
CAGO178 A2303	3	167	1,8	1	166	0,6	0,62	2,98 (0,31; 28,38) p=0,34	-
<b>Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych</b>									
Loo 2002	11	137	8,0	10	147	6,8	0,82	0,90 (0,51; 1,58) p=0,71	-
CAGO178 A2303	4	169	2,4	8	168	4,8	0,26		
023	6	142	4,2	6	138	4,3	1,00		
<b>Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności</b>									
Loo 2002	9	137	6,6	11	147	7,5	0,82	0,84 (0,47; 1,52) p=0,57	-
CAGO178 A2303	1	169	0,6	2	168	1,2	0,62		
023	9	142	6,3	10	138	7,2	0,82		
<b>Samobójstwa i próby samobójcze</b>									
Loo 2002	2	137	1,5	3	147	2,0	> 0,999	0,72 (0,12; 4,22) p=0,71	-
<b>Ból głowy</b>									
Loo 2002	9	137	6,6	12	147	8,2	0,66	0,73 (0,48; 1,13) p=0,16	-
CAGO178 A2303	22	167	13,2	31	166	18,7	0,18		
<b>Nudności</b>									
Loo 2002	4	137	2,9	25	147	17,0	< 0,001	0,28 (0,16; 0,49) p<0,001	-0,12 (-0,17; -0,07) p<0,001
CAGO178 A2303	10	167	6,0	27	166	16,3	0,003		
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>									
Loo 2002	0	137	0,0	1	147	0,7	> 0,999	1,15 (0,65; 2,04) p=0,63	-
CAGO178 A2303	22	167	13,2	18	166	10,8	0,61		



Badanie	Agomelatyna			Paroksetyna			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Suchość w jamie ustnej</b>									
Loo 2002	1	137	0,7	5	147	3,4	0,22	0,81 (0,44; 1,50) p=0,51	-
CAGO178 A2303	16	167	9,6	16	166	9,8	1,00		
<b>Senność</b>									
Loo 2002	4	137	2,9	11	147	7,5	0,11	0,67 (0,37; 1,20) p=0,18	-
CAGO178 A2303	13	167	7,8	15	166	9,0	0,70		
<b>Ból brzucha</b>									
Loo 2002	5	137	3,6	5	147	3,4	> 0,999	1,07 (0,32; 3,63) p=0,91	-
<b>Biegunka</b>									
Loo 2002	5	137	3,6	6	147	4,1	> 0,999	0,89 (0,28; 2,86) p=0,85	-
<b>Zmęczenie</b>									
CAGO178 A2303	9	167	5,4	17	166	10,2	0,11	0,53 (0,24; 1,15) p=0,11	-
<b>Sedacja</b>									
CAGO178 A2303	9	167	5,4	7	166	4,2	0,70	1,28 (0,49; 3,35) p=0,62	-
<b>Zawroty głowy</b>									
CAGO178 A2303	8	167	4,8	10	166	6,0	0,64	0,80 (0,32; 1,96) p=0,62	-
<b>Dyskomfort w żołądku</b>									
CAGO178 A2303	7	167	4,2	3	166	1,8	0,34	2,32 (0,61; 8,82) p=0,22	-
<b>Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (powyżej 3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu)</b>									
CAGO178 A2303	3	158	1,9	1	160	0,6	0,37	3,04 (0,32; 28,90) p=0,33	-

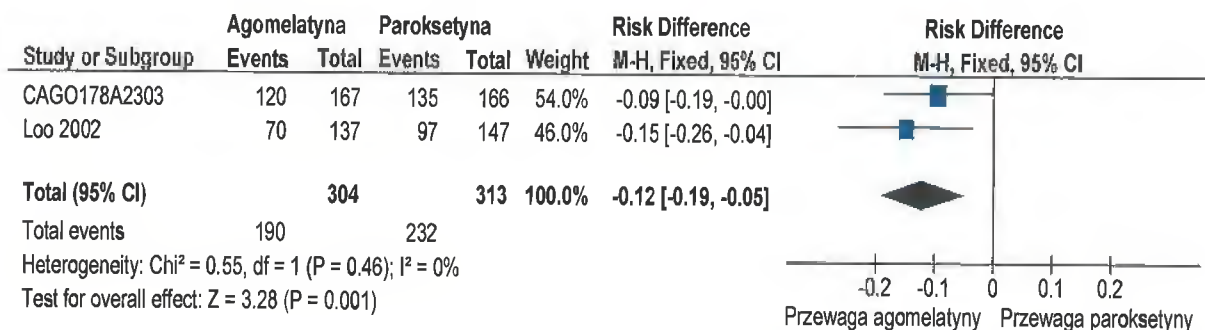
Ryc. 22

Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Miara wyniku: ryzyko względne.



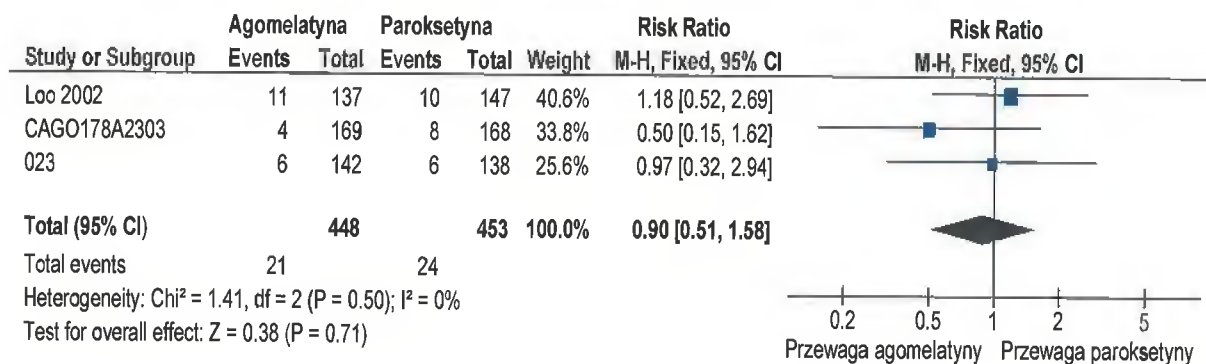
Ryc. 23

Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Miara wyniku: różnica ryzyka.



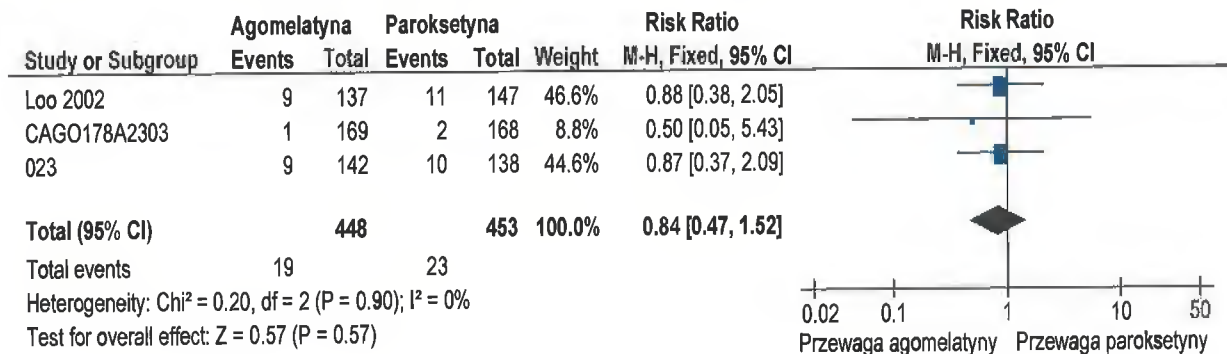
Ryc. 24

Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny: częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: ryzyko względne.



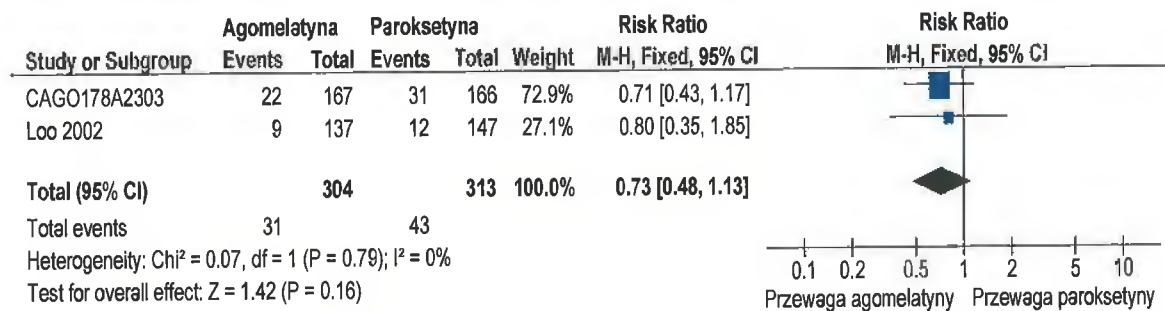
Ryc. 25

Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny: częstość przerywania leczenia z powodu braku skuteczności. Miara wyniku: ryzyko względne.



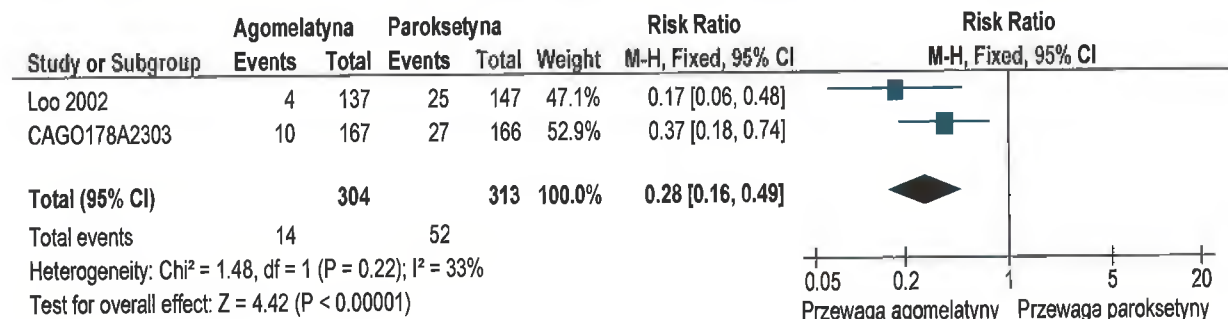
Tab. 71

Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny: częstość występowania bólu głowy. Miara wyniku: ryzyko względne.



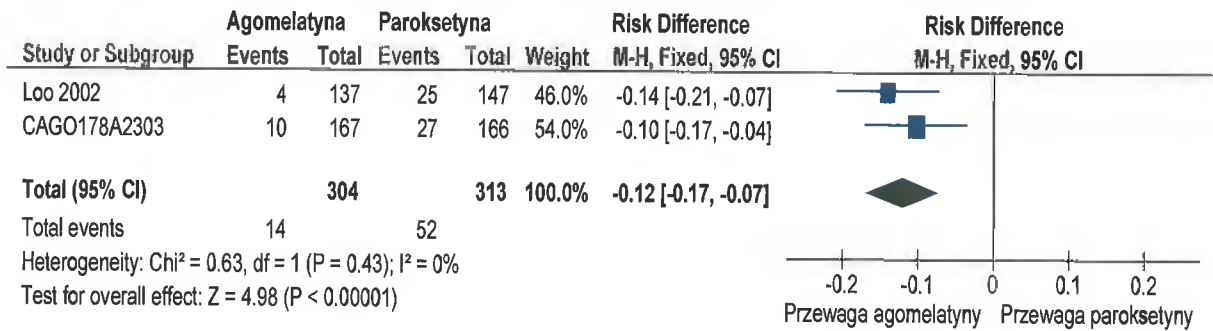
Ryc. 26

Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny: częstość występowania nudności. Miara wyniku: ryzyko względne.



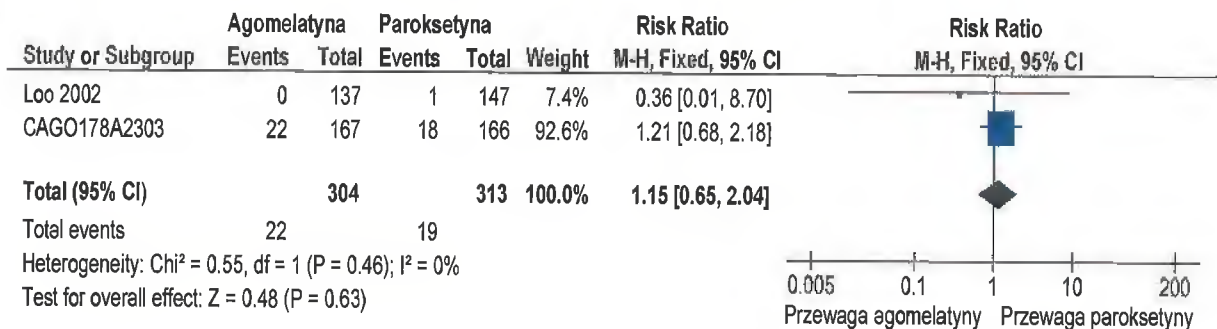
Ryc. 27

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny: częstość występowania nudności. Miara wyniku: różnica ryzyka.**



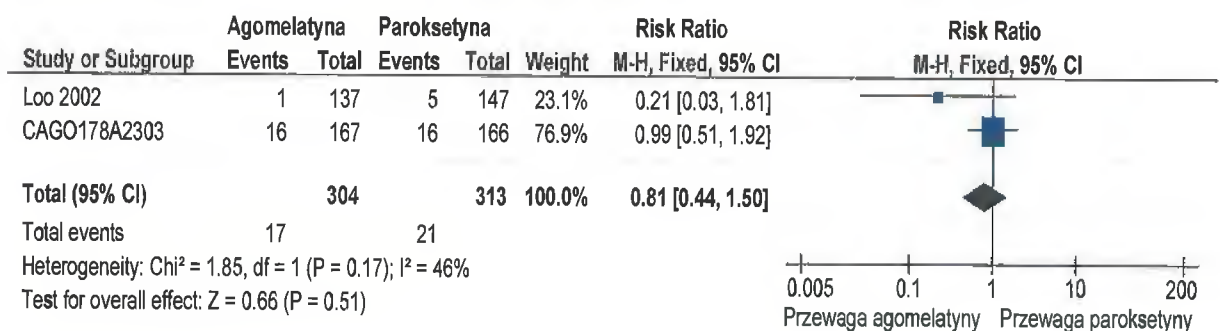
Ryc. 28

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny: częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych. Miara wyniku: ryzyko względne.**



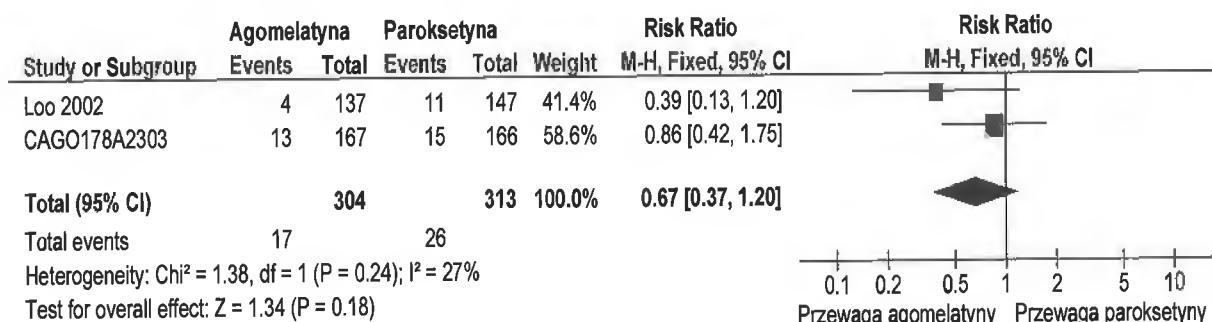
Ryc. 29

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny: częstość występowania suchości w jamie ustnej. Miara wyniku: ryzyko względne.**



Ryc. 30

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny: częstość występowania senności. Miara wyniku: ryzyko względne.**



**4.2.6.3 Agomelatyna w porównaniu z sertralina**

W badaniu Kasper 2010 wykazano mniejsze ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=0,37; 95%CI: 0,14; 1,00; p=0,05; Tab. 72) podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z stosowaniem sertraliny. Jednocześnie w powyższym badaniu wykazano większe ryzyko wystąpienia zmęczenia podczas stosowania agomelatyny w porównaniu ze stosowaniem sertraliny (RR=4,71; 95%CI: 1,03; 21,44; p<0,05). Grupy nie różniły się istotnie między sobą pod względem innych raportowanych zdarzeń niepożądanych (Tab. 72).

Tab. 72

**Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i sertraliny: zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Kasper 2010.**

Zdarzenie niepożądane	Agomelatyna			Sertralina			p	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zdarzenia niepożądane ogółem	73	152	48,0	78	159	49,1	0,86	0,98 (0,78; 1,23) p=0,86	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	5	154	3,2	14	159	8,8	0,06	0,37 (0,14; 1,00) p=0,05	-0,056 (-0,108; -0,003) p=0,04
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności	4	154	2,6	8	159	5,0	0,38	0,52 (0,16; 1,68) p=0,27	-
Biegunka	6	152	3,9	9	159	5,7	0,48	0,68 (0,24; 1,97) p=0,48	-
Ból głowy	13	152	8,6	16	159	10,1	0,65	0,84 (0,39; 1,80) p=0,65	-
Suchość w jamie ustnej	8	152	5,3	8	159	5,0	0,93	1,05 (0,38; 2,87) p=0,93	-

Zdarzenie niepożądane	Agomelatyna			Sertralina			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zmęczenie	9	152	5,9	2	159	1,3	0,03	4,71 (1,03; 21,44) p<0,05	0,047 (0,005; 0,088) p=0,03
Zwiększone pocenie	0	152	0,0	8	159	5,0	<0,01	0,06 (0,00; 1,06) p=0,054	-

#### 4.2.6.4 Agomelatyna w porównaniu z wenlafaksyną

Na podstawie danych z odnalezionych badań wykazano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku (RR=0,54; 95%CI: 0,36; 0,80; p=0,002; Tab. 73), przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=0,29; 95%CI: 0,15; 0,55; p<0,001; Tab. 73, Ryc. 31, Ryc. 32) oraz wystąpienia zawrotów głowy (RR=0,19; 95%CI: 0,06; 0,64; p=0,007; Tab. 73) podczas stosowania agomelatyny w porównaniu ze stosowaniem wenlafaksyny. Jednocześnie nie wykazano różnic między grupami pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, przerywania leczenia z powodu braku skuteczności oraz innych raportowanych zdarzeń niepożądanych (Tab. 73).

**Tab. 73**

**Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i wenlafaksyny: zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach: Kennedy 2008, Lemoine 2007 i Martinotti 2012.**

Badanie	Agomelatyna			Wenlafaksyna			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>									
Lemoine 2007	85	166	51,2	96	168	57,1	0,28	0,90 (0,74; 1,09) p=0,28	-
<b>Działania niepożądane leku</b>									
Kennedy 2008	28	137	20,4	53	140	38,1	0,002	0,54 (0,36; 0,80) p=0,002	-0,14 (-0,28; -0,07) p=0,001
<b>Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych</b>									
Kennedy 2008	3	137	2,2	12	140	8,6	0,031		
Lemoine 2007	7	165	4,2	22	167	13,2	0,006	0,29 (0,15; 0,55) p<0,001	-0,08 (-0,12; -0,04) p<0,001
Martinotti 2012	1	30	3,3	5	30	16,7	0,195		
<b>Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności</b>									
Lemoine 2007	3	165	1,8	3	167	1,8	1,00	1,01 (0,21; 4,94) p=0,99	-
<b>Samobójstwa i próby samobójcze</b>									
Lemoine 2007	1	166	0,6	1	168	0,6	> 0,999	1,01 (0,06; 16,5)	-

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

Badanie	Agomelatyna			Wenlafaksyna			p	RR (95%CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
								p=1,00	



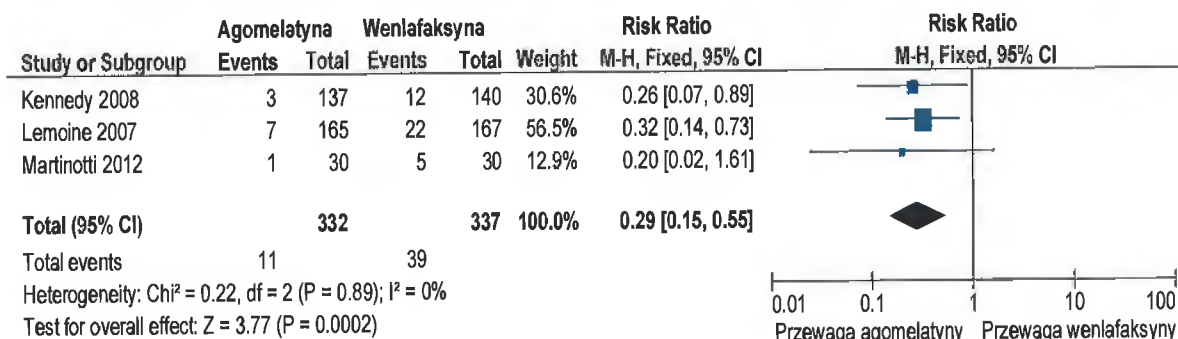
Badanie	Agomelatyna			Wenlafaksyna			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Ból głowy</b>									
Kennedy 2008	14	137	10,2	11	140	7,9	0,535	0,98 (0,61; 1,58) p=0,94	-
Lemoine 2007	16	166	9,6	20	168	11,9	0,597		
<b>Nudności</b>									
Kennedy 2008	16	137	11,7	24	140	17,3	0,233	0,43 (0,17; 1,09) p=0,08 I <sup>2</sup> =77%	-
Lemoine 2007	10	166	6,0	38	168	22,6	< 0,001		
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>									
Kennedy 2008	10	137	7,3	9	140	6,5	0,816	1,09 (0,55; 2,15) p=0,81	-
Lemoine 2007	6	166	3,6	6	168	3,6	> 0,999		
<b>Suchość w jamie ustnej</b>									
Lemoine 2007	3	166	1,8	6	168	3,6	0,502	0,51 (0,13;1,99) p=0,33	-
<b>Biegunka</b>									
Lemoine 2007	8	166	4,8	3	168	1,8	0,138	2,70 (0,73; 10,00) p=0,14	-
<b>Senność</b>									
Lemoine 2007	6	166	3,6	8	168	4,8	0,786	0,76 (0,27;2,14) p=0,60	-
<b>Ból brzucha</b>									
Lemoine 2007	5	166	3,0	7	168	4,2	0,770	0,72 (0,23; 2,23) p=0,57	-
<b>Zawroty głowy</b>									
Lemoine 2007	3	166	1,8	16	168	9,5	0,003	0,19 (0,06; 0,64) p=0,007	-0,08 (-0,13; -0,03) p=0,002
<b>Wymioty</b>									
Lemoine 2007	2	166	1,2	8	168	4,8	0,104	0,25 (0,05; 1,17) p=0,08	-
<b>Grypa lub objawy grypopodobne</b>									
Lemoine 2007	4	166	2,4	0	168	0,0	0,599	9,11 (0,49; 167,84) p=0,14	-
<b>Zwiększone pocenie</b>									
Lemoine 2007	5	166	3,0	3	168	1,8	0,501	1,69 (0,41; 6,94) p=0,47	-
<b>Zaparcia</b>									
Lemoine 2007	6	166	3,6	7	168	4,2	> 0,999	0,87 (0,30; 2,53) p=0,79	-



Badanie	Agomelatyna			Wenlafaksyna			p	RR (95%CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Palpitacje</b>									
Lemoine 2007	5	166	3,0	5	168	3,0	> 0,999	1,01 (0,30; 3,43) p=0,98	-
<b>Niestrawność</b>									
Lemoine 2007	4	166	2,4	4	168	2,4	> 0,999	1,01 (0,26; 3,98) p=0,99	-
<b>Dreszcze</b>									
Lemoine 2007	0	166	0	7	168	4,2	0,015	0,07 (0,00; 1,17) p=0,06	-
<b>Zespół serotoninowy</b>									
Lemoine 2007	0	166	0	5	168	3,0	0,061	0,09 (0,01; 1,65) p=0,11	-

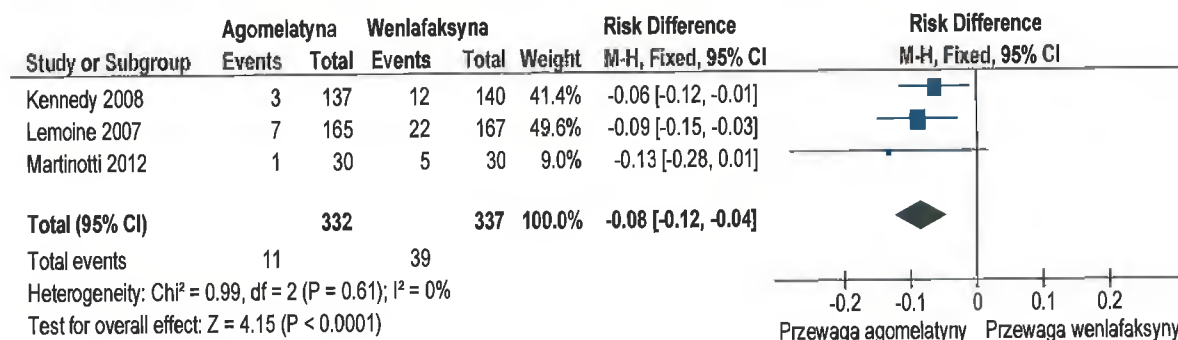
Ryc. 31

Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i wenlafaksyny: częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: ryzyko względne.



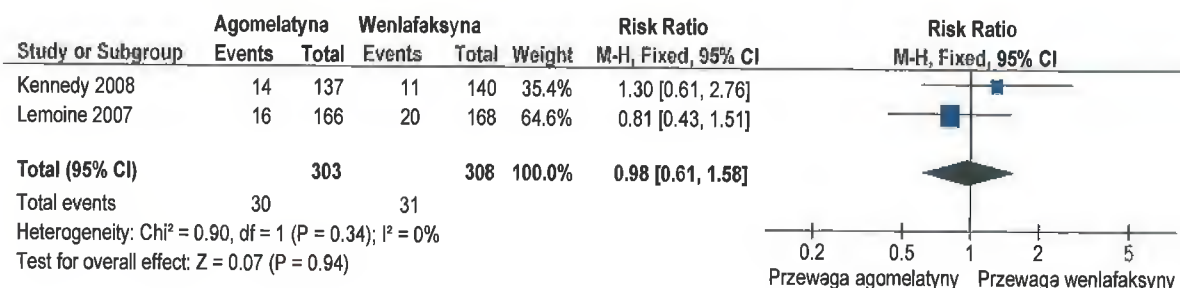
Ryc. 32

Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i wenlafaksyny: częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: różnica ryzyka.

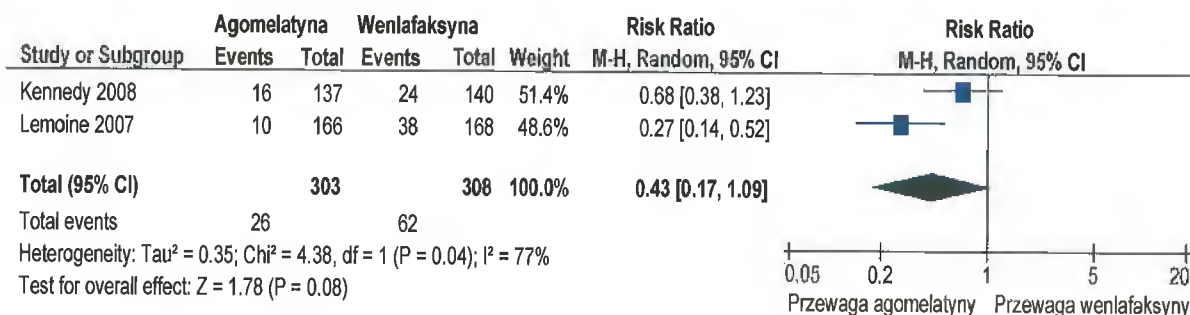


**Ryc. 33**

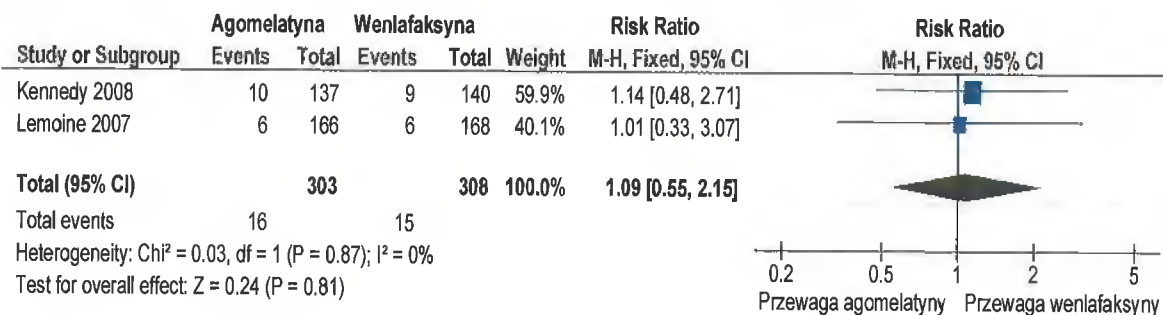
**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i wenlafaksyny: częstość występowania bólu głowy. Miara wyników: ryzyko względne.**

**Ryc. 34**

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i wenlafaksyny: częstość występowania nudności. Miara wyników: ryzyko względne.**

**Ryc. 35**

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i wenlafaksyny: częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych. Miara wyników: ryzyko względne.**



#### 4.2.6.5 Agomelatyna w porównaniu z komparatorem połączonym

Komparatorem połączonym w niniejszej analizie są leki przeciwdepresyjne obecnie refundowane z grup refundacyjnych 184.0 i 187.0, dla których istnieją dowody bezpośrednie. Leki składające się na komparator połączony w poszczególnych punktach końcowych skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w aneksie 1.1.

#### 4.2.6.5.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Metaanaliza 5 badań wykazała istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z komparatorem połączonym (fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna, paroksetyna) (RR=0,92; 95%CI: 0,85; 0,99; p=0,02; Tab. 74; Ryc. 36; Ryc. 37).

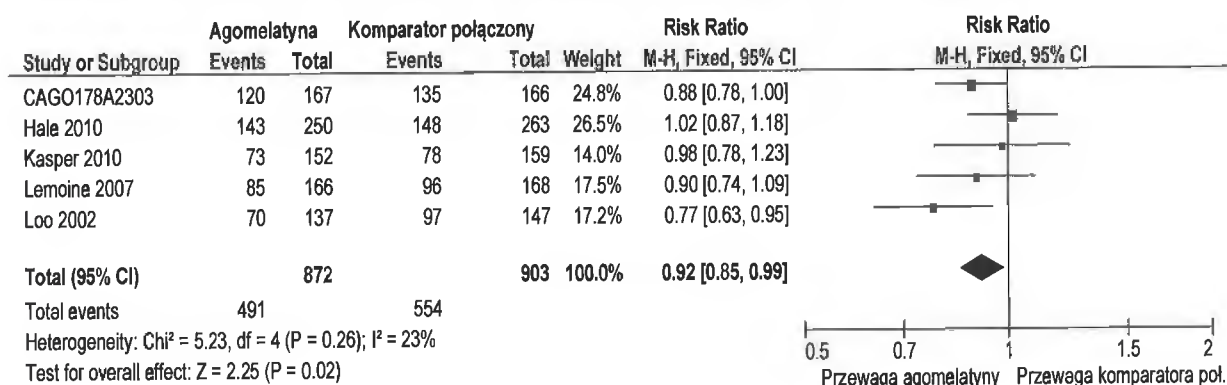
**Tab. 74**

**Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony				RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%	p		
CAGO178 A2303	120	167	71,9	135	166	81,3	0,05		
Hale 2010	143	250	57,2	148	263	56,3	0,83	0,92 (0,85; 0,99) p=0,02	-0,05 (-0,10; -0,01) p=0,02
Kaper 2010	73	152	48,0	78	159	49,1	0,86		
Lemoine 2007	85	166	51,2	96	168	57,1	0,28		
Loo 2002	70	137	51,1	97	147	66,0	0,01		

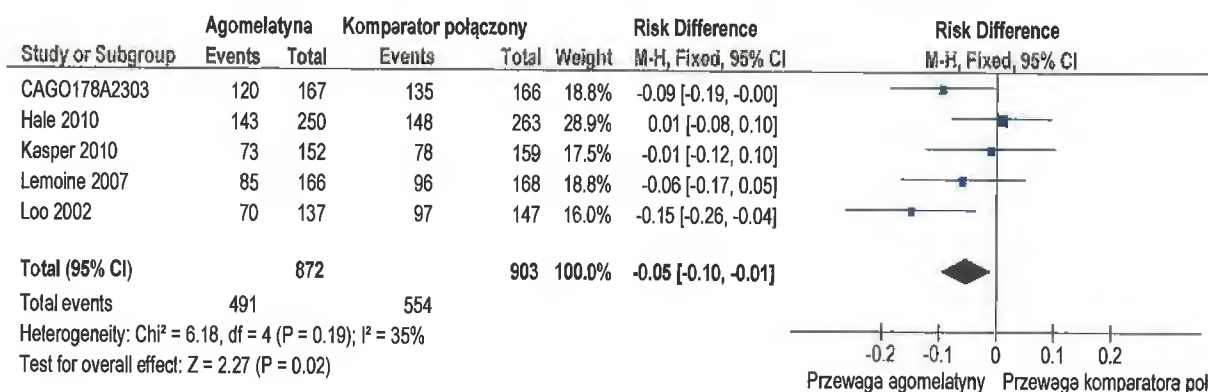
**Ryc. 36**

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Miara wyników: ryzyko względne.**



Ryc. 37

Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Miara wyników: różnica ryzyka.



#### 4.2.6.5.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Metaanaliza 2 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, paroksetyna) pod względem ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (Tab. 75; Ryc. 38).

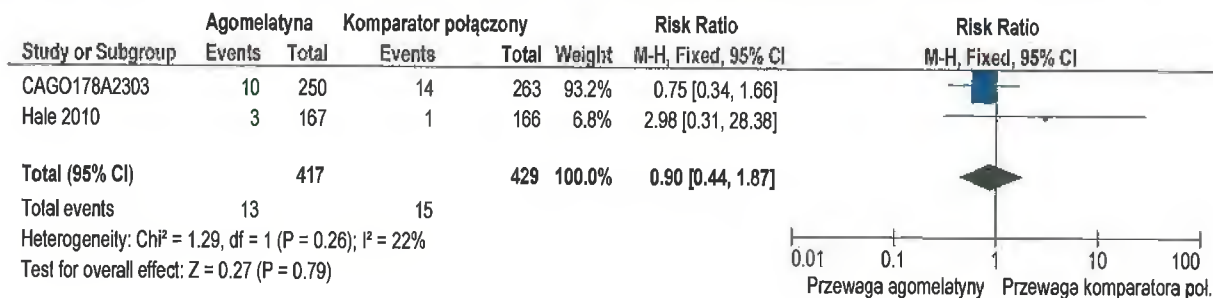
Tab. 75

Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony				RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%	p		
Hale 2010	10	250	4,0	14	263	5,3	0,48	0,90 (0,44; 1,87) p=0,79	-
CAGO178 A2303	3	167	1,8	1	166	0,6	0,62		

Ryc. 38

Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Miara wyników: ryzyko względne.



#### 4.2.6.5.3 Działania niepożądane leku

Metaanaliza 2 badań (agomelatyna vs komparator połączony: fluoksetyna, wenlafaksyna) wykazała dużą heterogeniczność danych ( $I^2=83\%$ ; Tab. 76). Przy znacznej niejednorodności badań ( $I^2>75\%$ ) zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions v. 5.0.1* nie należy przeprowadzać łącznej analizy danych. Poglądowo wykres metaanalizy przedstawiono na Ryc. 39.

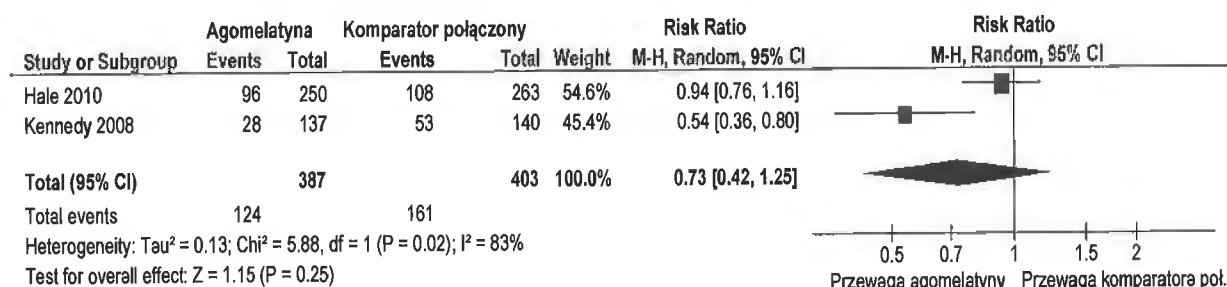
Tab. 76

Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania działań niepożądanych leku.

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony				RR (95%CI)	RD (95 %CI)
	n	N	%	n	N	%	p		
Hale 2010	96	250	38,4	108	263	41,1	0,54	$I^2=83\%$	-
Kennedy 2008	28	137	20,4	53	140	38,1	0,002		

Ryc. 39

Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania działań niepożądanych leku. Miara wyników: ryzyko względne.



#### 4.2.6.5.4 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Metaanaliza 9 badań wskazała na mniejsze ryzyko przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z komparatorem połączonym (fluoksetyna, paroksetyna, wenlafaksyna, sertralina) (RR=0,53; 95%CI: 0,38; 0,74;  $p<0,001$ ; Tab. 77; Ryc. 40; Ryc. 41).

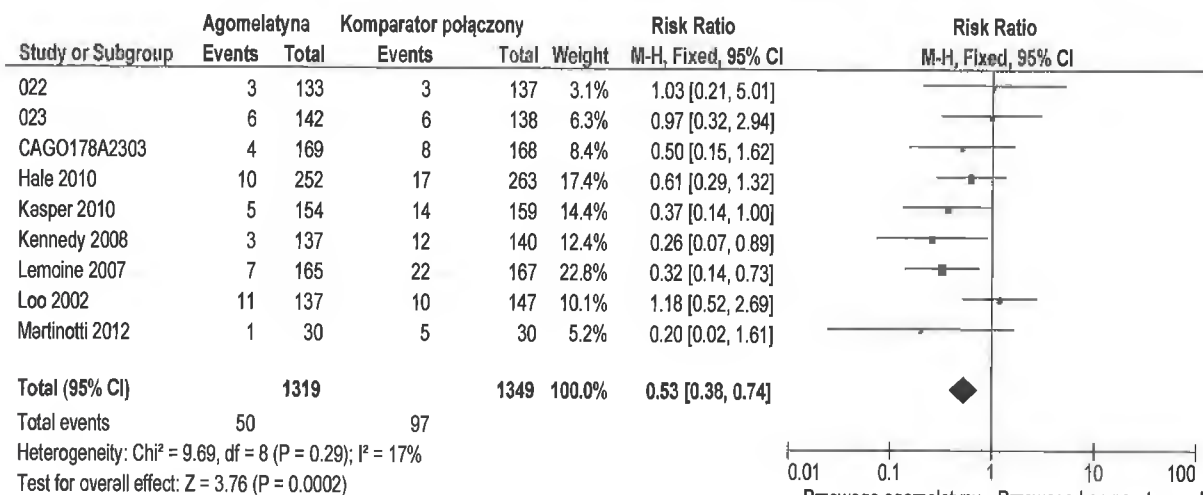
**Tab. 77**

**Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączonego				RR (95% CI)	RD (95 % CI)
	n	N	%	n	N	%	p		
022	3	133	2,3	3	137	2,2	1,00		
023	6	142	4,2	6	138	4,3	1,00		
CAGO178 A2303	4	169	2,4	8	168	4,8	0,26		
Hale 2010	10	252	4,0	17	263	6,5	0,20		
Kasper 2010	5	154	3,2	14	159	8,8	0,056	0,53 (0,38; 0,74) p<0,001	-0,03 (-0,05; -0,02) p<0,001
Kennedy 2008	3	137	2,2	12	140	8,6	0,031		
Lemoine 2007	7	165	4,2	22	167	13,2	0,006		
Loo 2002	11	137	8,0	10	147	6,8	0,82		
Martinotti 2012	1	30	3,3	5	30	16,7	0,195		

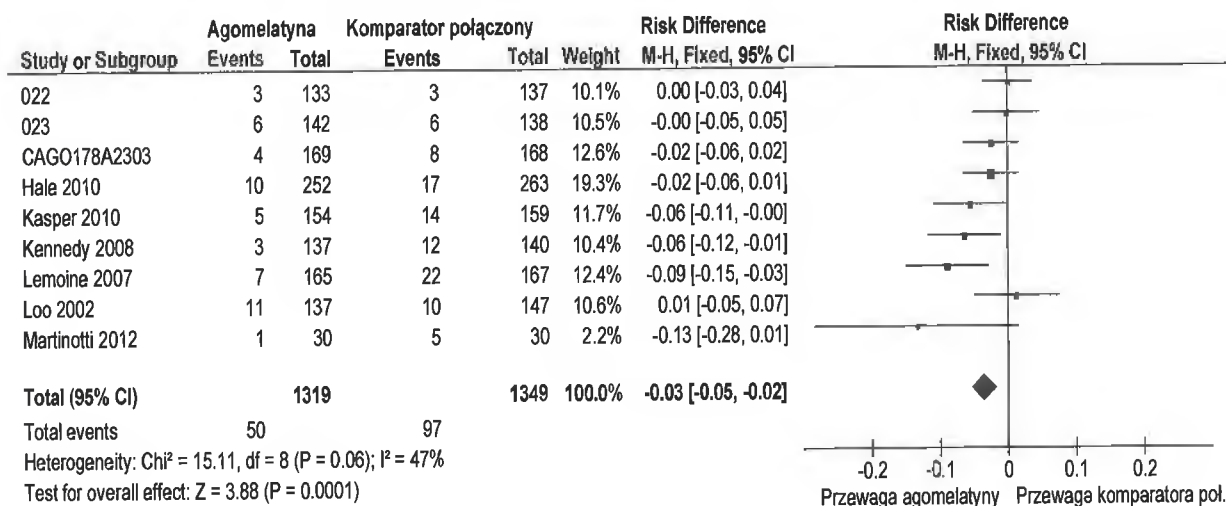
**Ryc. 40**

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyników: ryzyko względne.**



**Ryc. 41**

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyników: różnica ryzyka.**



#### 4.2.6.5.5 Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności

Metaanaliza 7 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna) pod względem ryzyka przerywania leczenia z powodu braku skuteczności (Tab. 78, Ryc. 42).

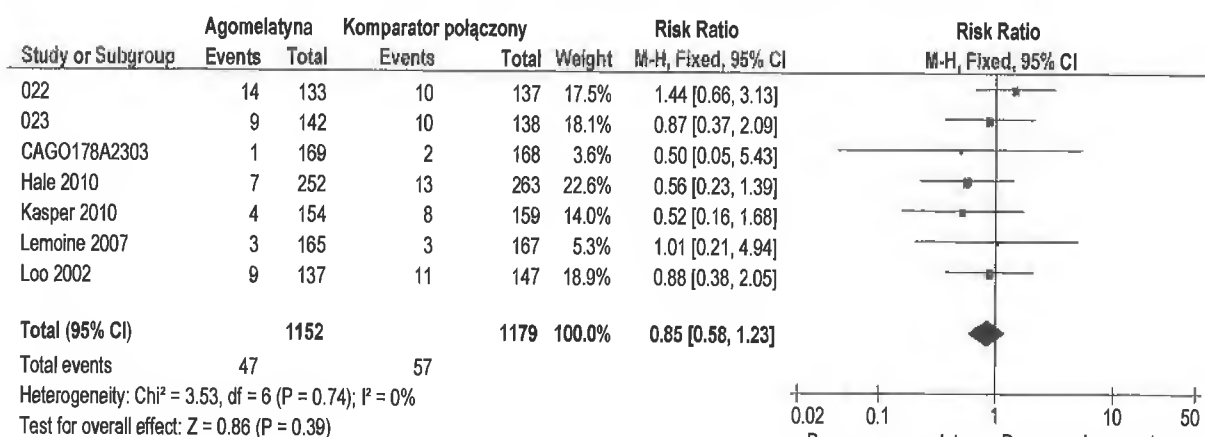
**Tab. 78**

**Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość przerywania leczenia z powodu braku skuteczności.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony				RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%	p		
022	14	133	10,5	10	137	7,3	0,40	0,85 (0,58; 1,23) p=0,39	
023	9	142	6,3	10	138	7,2	0,82		
CAGO178 A2303	1	169	0,6	2	168	1,2	0,62		
Hale 2010	7	252	2,8	13	263	4,9	0,26		
Kasper 2010	4	154	2,6	8	159	5,0	0,38		
Lemoine 2007	3	165	1,8	3	167	1,8	1,00		
Loo 2002	9	137	6,6	11	147	7,5	0,82		

**Ryc. 42**

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość przerywania leczenia z powodu braku skuteczności. Miara wyników: ryzyko względne.**



**4.2.6.5.6 Samobójstwa i próby samobójcze**

Metaanaliza 2 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (wenlafaksyna, paroksetyna) pod względem ryzyka wystąpienia samobójstw lub prób samobójczych (Tab. 78; Ryc. 43).

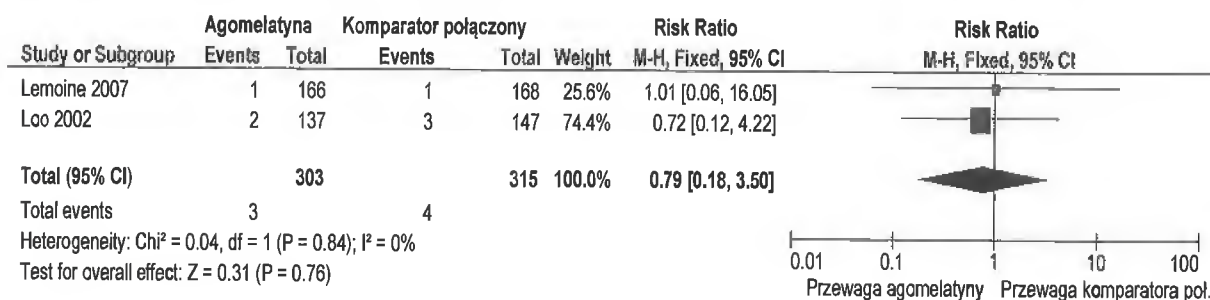
**Tab. 79**

**Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania samobójstw i prób samobójczych.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony				RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%	p		
Lemoine 2007	1	166	0,6	1	168	0,6	> 0,999	0,79 (0,18; 3,50) p=0,76	
Loo 2002	2	137	1,5	3	147	2,0	> 0,999		

**Ryc. 43**

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania samobójstw i prób samobójczych. Miara wyników: ryzyko względne.**





#### 4.2.6.5.7 Ból głowy

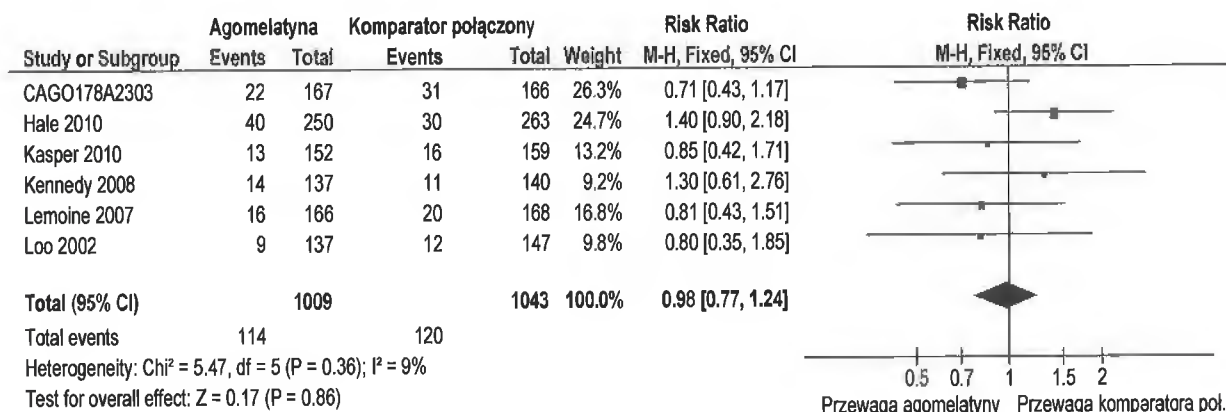
Metaanaliza 6 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna, paroksetyna) pod względem ryzyka wystąpienia bólu głowy (Tab. 80; Ryc. 44).

**Tab. 80**  
**Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania bólu głowy.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony				RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%	p		
CAGO178 A2303	22	167	13,2	31	166	18,7	0,18	0,98 [0,77, 1,24] p=0,86	
Hale 2010	40	250	16,0	30	263	11,4	0,13		
Kasper 2010	13	152	8,6	16	159	10,1	0,65		
Kennedy 2008	14	137	10,2	11	140	7,9	0,535		
Lemoine 2007	16	166	9,6	20	168	11,9	0,597		
Loo 2002	9	137	6,6	12	147	8,2	0,656		

#### Ryc. 44

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania bólu głowy. Miara wyników: ryzyko względne.**



#### 4.2.6.5.8 Nudności

Metaanaliza 5 badań wskazuje na mniejsze ryzyko wystąpienia nudności podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z stosowaniem komparatora złożonego (fluoksetyna, wenlafaksyna, paroksetyna) (RR= 0,42; 95%CI: 0,22; 0,78; p=0,006; Tab. 81; Ryc. 45; Ryc. 46).

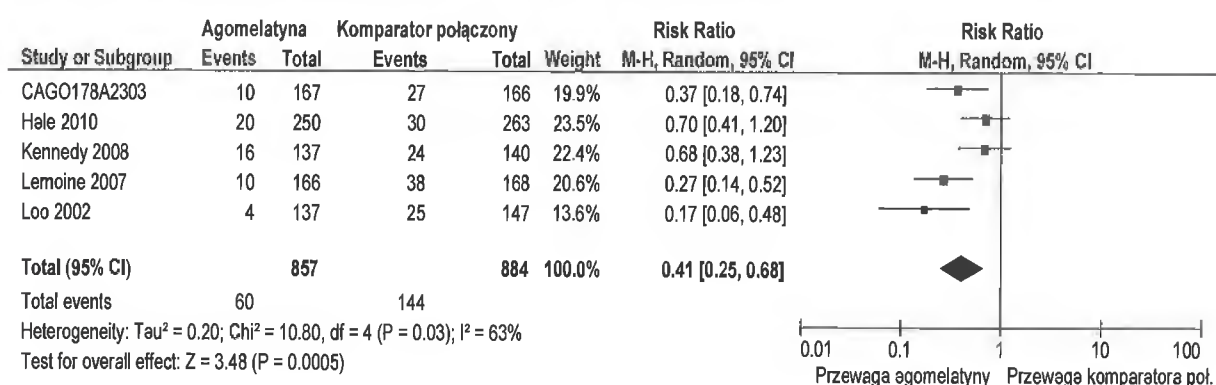
**Tab. 81**

**Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania nudności.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony				RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%	p		
CAGO178 A2303	10	167	6,0	27	166	16,3	0,003	0,41 (0,25; 0,68) p<0,001	-0,10 (-0,15; -0,05) p<0,001
Hale 2010	20	250	8,0	30	263	11,4	0,19		
Kennedy 2008	16	137	11,7	24	140	17,3	0,233		
Lemoine 2007	10	166	6,0	38	168	22,6	< 0,001		
Loo 2002	4	137	2,9	25	147	17,0	< 0,001		

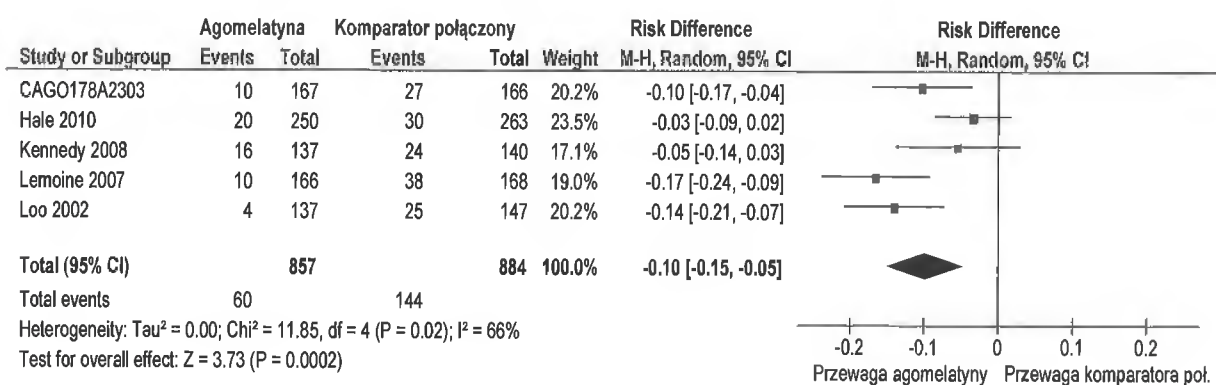
**Ryc. 45**

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania nudności. Miara wyników: ryzyko względne.**



**Ryc. 46**

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania nudności. Miara wyników: różnica ryzyka.**



#### 4.2.6.5.9 Infekcja górnych dróg oddechowych

Metaanaliza 5 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, wenlafaksyna, paroksetyna) pod względem ryzyka wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych (Tab. 82; Ryc. 47).

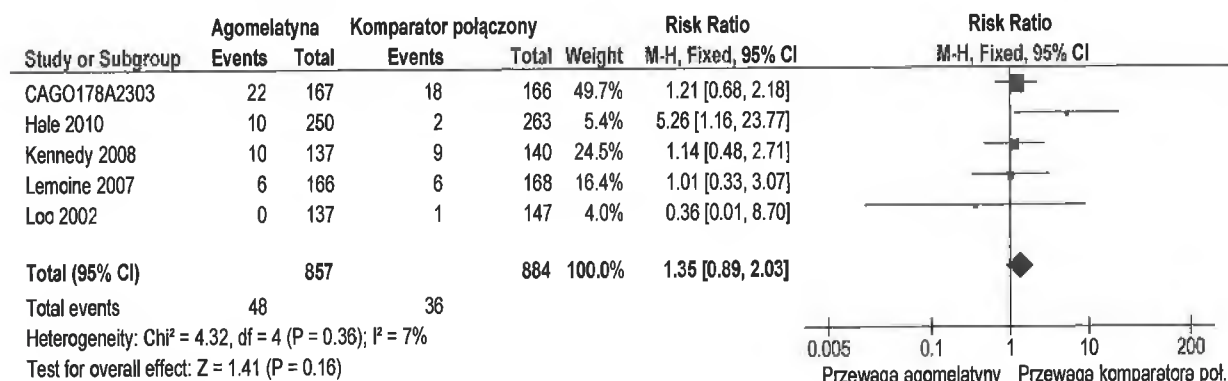
**Tab. 82**

**Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony				RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%	p		
CAGO178 A2303	22	167	13,2	18	166	10,8	0,61	1,35 (0,89; 2,03) p=0,16	-
Hale 2010	10	250	4,0	2	263	0,8	0,02		
Kennedy 2008	10	137	7,3	9	140	6,5	0,816		
Lemoine 2007	6	166	3,6	6	168	3,6	> 0,999		
Loo 2002	0	137	0,0	1	147	0,7	> 0,999		

**Ryc. 47**

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych. Miara wyników: ryzyko względne.**



#### 4.2.6.5.10 Suchość w jamie ustnej

Metaanaliza 5 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna, paroksetyna) pod względem ryzyka wystąpienia suchości w jamie ustnej (Tab. 83; Ryc. 48).

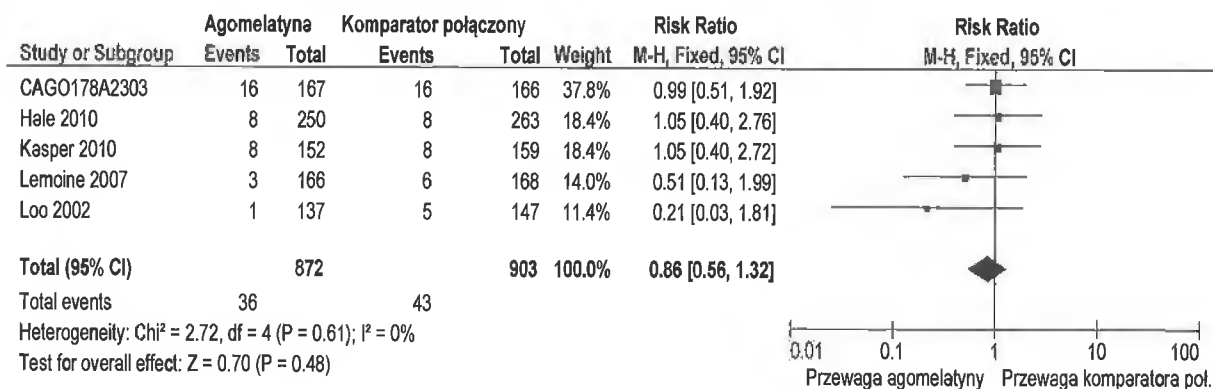
**Tab. 83**

**Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania suchości w jamie ustnej.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony				RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%	p		
CAGO178 A2303	16	167	9,6	16	166	9,8	1,00		
Hale 2010	8	250	3,2	8	263	3,0	0,92	0,86 (0,56; 1,32) p=0,48	
Kasper 2010	8	152	5,3	8	159	5,0	0,93		
Lemoine 2007	3	166	1,8	6	168	3,6	0,502		
Loo 2002	1	137	0,7	5	147	3,4	0,216		

**Ryc. 48**

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania suchości w jamie ustnej. Miara wyników: ryzyko względne.**



#### 4.2.6.5.11 Biegunka

Metaanaliza 4 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna, paroksetyna) pod względem ryzyka wystąpienia biegunki (Tab. 84; Ryc. 49).

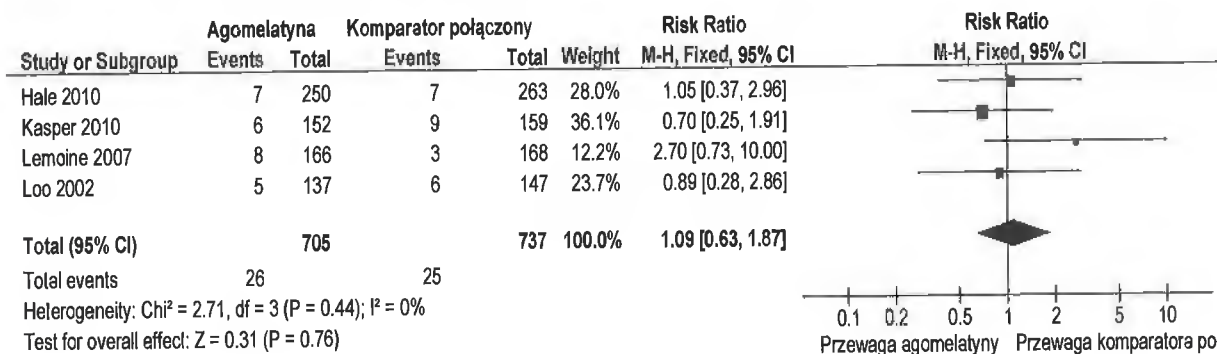
**Tab. 84**

**Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania biegunki.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony				RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%	p		
Hale 2010	7	250	2,8	7	263	2,7	0,92	1,09 (0,63; 1,87) p=0,76	
Kasper 2010	6	152	3,9	9	159	5,7	0,48		
Lemoine 2007	8	166	4,8	3	168	1,8	0,138		
Loo 2002	5	137	3,6	6	147	4,1	> 0,999		

**Ryc. 49**

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania biegunki. Miara wyników: ryzyko względne.**



#### 4.2.6.5.12 Senność

Metaanaliza 4 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, wenlafaksyna, paroksetyna) pod względem częstości występowania senności (Tab. 85; Ryc. 50).

**Tab. 85**

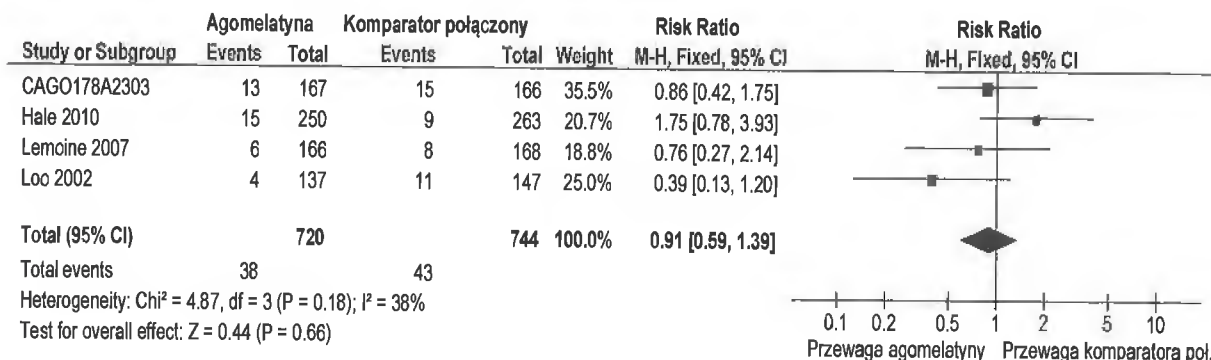
**Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania senności.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony				RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%	p		
CAGO178 A2303	13	167	7,8	15	166	9,0	0,70	0,91 (0,59; 1,39) p=0,66	
Hale 2010	15	250	6,0	9	263	3,4	0,17		
Lemoine 2007	6	166	3,6	8	168	4,8	0,786		

Loo 2002	4	137	2,9	11	147	7,5	0,112
----------	---	-----	-----	----	-----	-----	-------

**Ryc. 50**

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania senności. Miara wyników: ryzyko względne.**



#### 4.2.6.5.13 Ból brzucha

Metaanaliza 3 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, wenlafaksyna, paroksetyna) pod względem ryzyka wystąpienia bólu brzucha (Tab. 86; Ryc. 51).

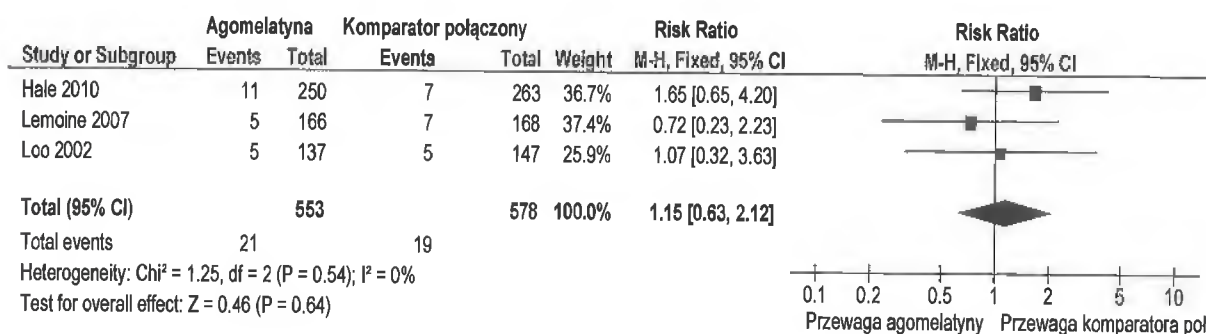
**Tab. 86**

**Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania bólu brzucha.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Hale 2010	11	250	4,4	7	263	2,7	0,28	1,15 (0,63; 2,12) p=0,64	-
Lemoine 2007	5	166	3,0	7	168	4,2	0,770		
Loo 2002	5	137	3,6	5	147	3,4	> 0,999		

**Ryc. 51**

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania bólu brzucha. Miara wyników: ryzyko względne.**



#### 4.2.6.5.14 Zawroty głowy

Metaanaliza 3 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (paroksetyna, fluoksetyna, wenlafaksyna) pod względem ryzyka wystąpienia zawrotów głowy (Tab. 87; Ryc. 52).

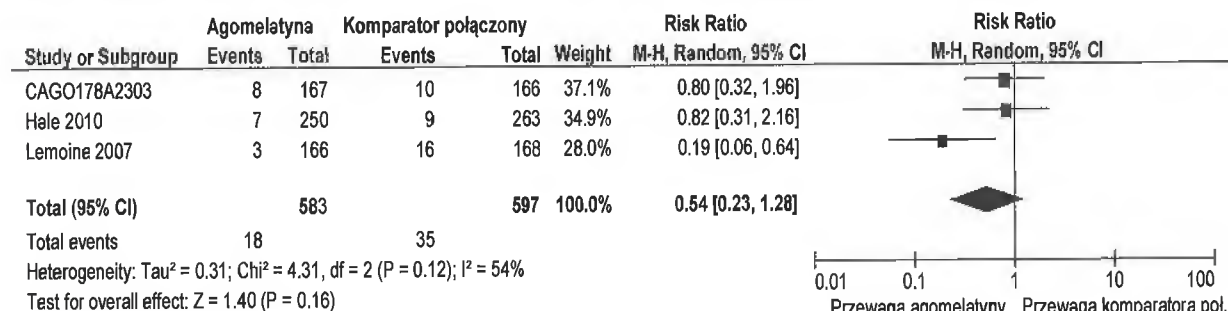
**Tab. 87**

**Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zawrotów głowy.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony				RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%	p		
CAGO178 A2303	8	167	4,8	10	166	6,0	0,64	0,54 (0,23; 1,28) p=0,16	-
Hale 2010	7	250	2,8	9	263	3,4	0,69		
Lemoine 2007	3	166	1,8	16	168	9,5	0,003		

**Ryc. 52**

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zawrotów głowy. Miara wyników: ryzyko względne.**



#### 4.2.6.5.15 Wymioty

Metaanaliza 2 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, wenlafaksyna) pod względem ryzyka wystąpienia wymiotów (Tab. 88; Ryc. 53).

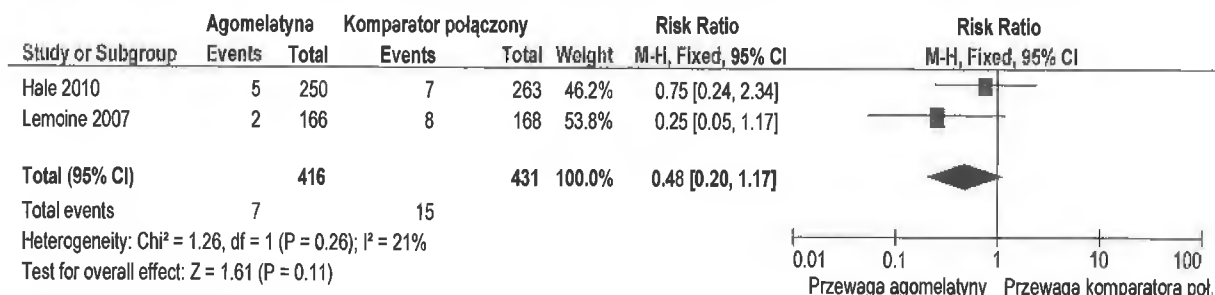
**Tab. 88**

**Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania wymiotów.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony				RR (95 %CI)	RD (95 %CI)
	n	N	%	n	N	%	p		
Hale 2010	5	250	2,0	7	263	2,7	0,77	0,48 (0,20; 1,17) p=0,11	-
Lemoine 2007	2	166	1,2	8	168	4,8	0,104		

**Ryc. 53**

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania wymiotów. Miara wyników: ryzyko względne.**



**4.2.6.5.16 Grypa lub objawy grypopodobne**

Metaanaliza 2 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, wenlafaksyna) pod względem ryzyka wystąpienia grypy lub objawów grypopodobnych (Tab. 89; Ryc. 54).

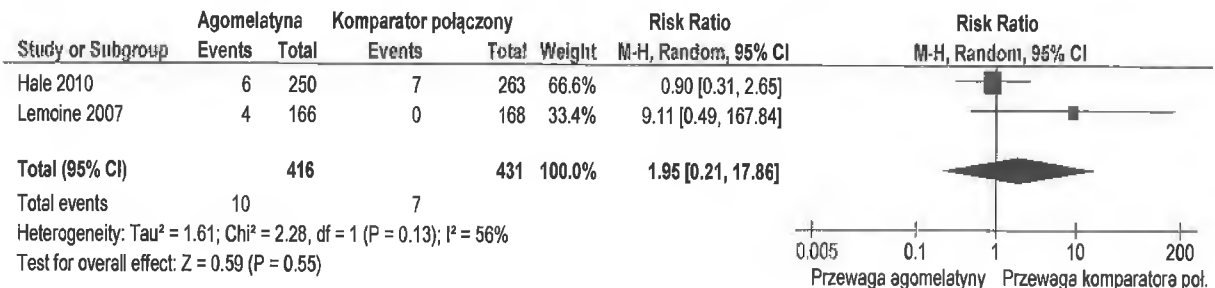
**Tab. 89**

**Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania grypy lub objawów grypopodobnych.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Hale 2010	6	250	2,4	7	263	2,7	0,85	1,95 (0,21; 17,86)	-
Lemoine 2007	4	166	2,4	0	168	0	0,599	p=0,55	-

**Ryc. 54**

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania grypy lub objawów grypopodobnych. Miara wyników: ryzyko względne.**



**4.2.6.5.17 Zwiększone pocenie**

Metaanaliza 2 badań (agomelatyna vs komparator połączony: sertralina, wenlafaksyna) wykazała dużą heterogeniczność danych (I<sup>2</sup>=80%; Tab. 90). Przy znacznej niejednorodności badań (I<sup>2</sup>>75%) zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interven-*



tions v. 5.0.1 nie należy przeprowadzać łącznej analizy danych. Poglądowo wykres meta-analizy przedstawiono na Ryc. 55.

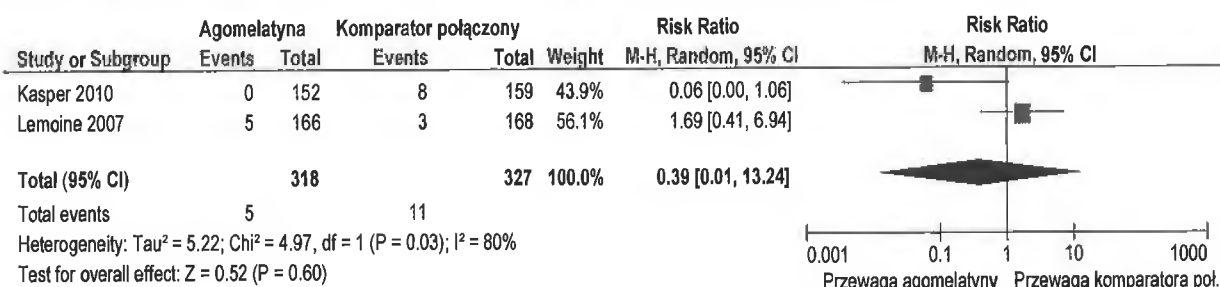
**Tab. 90**

**Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zwiększonego pocenia.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączonego				RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%	p		
Kasper 2010	0	152	0,0	8	159	5,0	<0,01	I <sup>2</sup> =80%	-
Lemoine 2007	5	166	3,0	3	168	1,8	0,501		

**Ryc. 55**

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zwiększonego pocenia. Miara wyników: ryzyko względne.**



#### 4.2.6.5.18 Zaparcia

Metaanaliza 2 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, wenlafaksyna) pod względem ryzyka wystąpienia zaparć (Tab. 91; Ryc. 56).

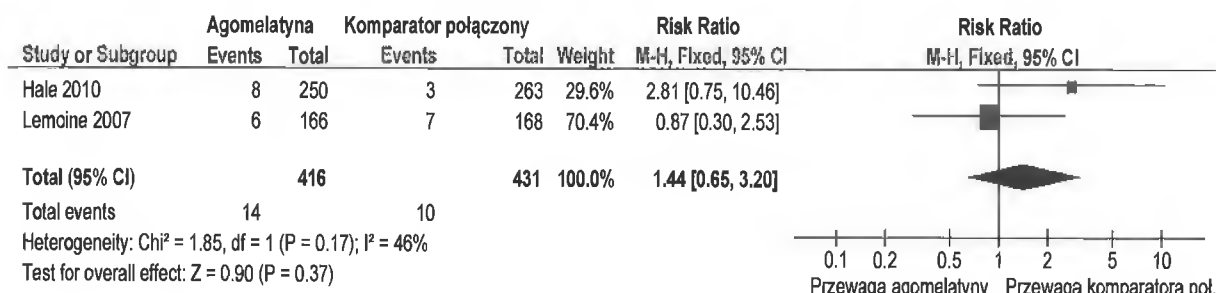
**Tab. 91**

**Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zaparć.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączonego				RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%	p		
Hale 2010	8	250	3,2	3	263	1,1	0,11	1,44 (0,65; 3,20) p=0,37	-
Lemoine 2007	6	166	3,6	7	168	4,2	> 0,999		

### Ryc. 56

#### Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zapać. Miara wyników: ryzyko względne.



### 4.2.6.5.19 Zmęczenie

Metaanaliz 2 badań agomelatyny w porównaniu z komparatorem połączonym (paroksetyna, sertralina) wykazała dużą heterogeniczność danych ( $I^2=85\%$ ; Tab. 92). Przy znacznej niejednorodności badań ( $I^2>75\%$ ) zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions v. 5.0.1* nie należy przeprowadzać łącznej analizy danych. Poglądowo wykres metaanalizy przedstawiono na Ryc. 57.

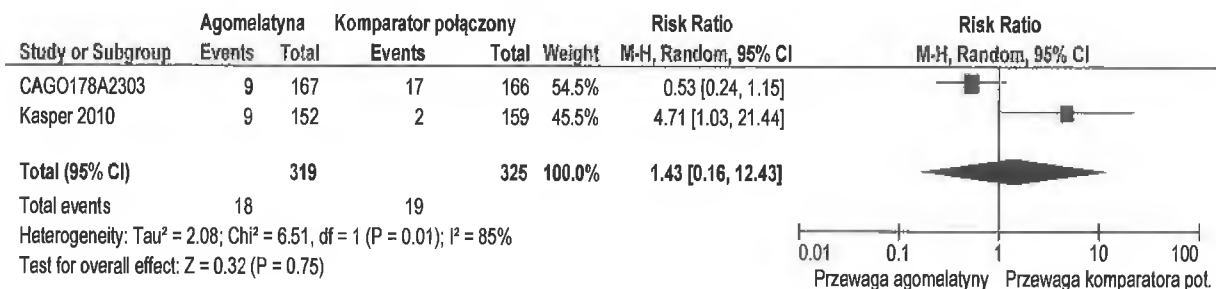
Tab. 92

#### Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zmęczenia. Miara wyników: ryzyko względne.

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony				RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%	p		
CAGO178 A2303	9	167	5,4	17	166	10,2	0,11	$I^2=85\%$	
Kasper 2010	9	152	5,9	2	159	1,3	0,03		

### Ryc. 57

#### Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zmęczenia. Miara wyników: ryzyko względne



#### 4.2.6.5.20 Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

Metaanaliza 2 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, wenlafaksyna) pod względem ryzyka wystąpienia zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych (powyżej 3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu) (Tab. 93; Ryc. 58).

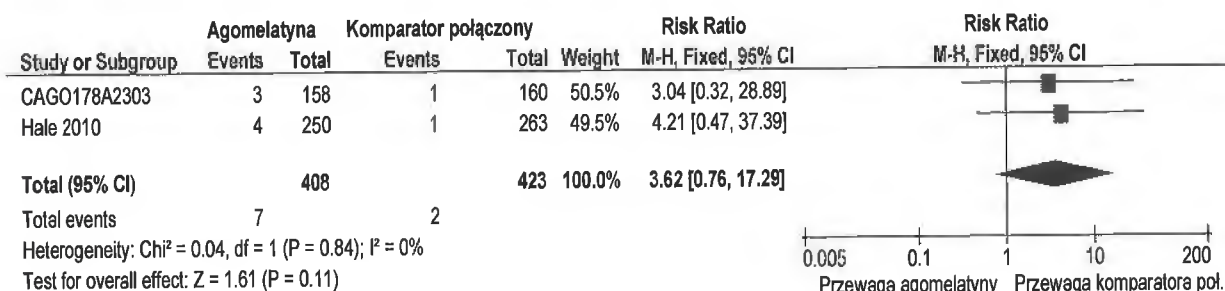
**Tab. 93**

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych. Miara wyników: ryzyko względne.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony				RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%	p		
CAGO178 A2303	3	158	1,9	1	160	0,6	0,37	3,62 (0,76; 17,29) p=0,11	-
Hale 2010	4	250	1,6	1	263	0,4	0,21		

**Ryc. 58**

**Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych. Miara wyników: ryzyko względne.**



#### 4.2.7 Podsumowanie wpływu agomelatyny na sen

Wpływ leczenia na sen w odnalezionych badaniach klinicznych oceniano skalą HAM-D<sub>17</sub> (punkt 4, 5 i 6), badaniem aktygraficznym lub kwestionariuszem LSEQ. Podsumowanie wpływu agomelatyny i komparatorów na sen przedstawiono poniżej.

##### 4.2.7.1 Ocena wg skali HAM-D

W badaniu Hale 2010, w którym porównano agomelatynę z fluoksetyną, jak i w badaniu Lemoine 2007, w którym porównano agomelatynę z wenlafaksyną, pacjenci przyjmujący agomelatynę uzyskali istotnie niższy wynik w podskali HAM-D<sub>17</sub> dotyczącej snu w porównaniu z pacjentami leczonymi komparatorem. Różnica między grupami wynosiła 0,4 punktu w obu badaniach (Tab. 94, Ryc. 59).

Metaanaliza powyższych badań wskazała na istotnie większą skuteczność agomelatyny pod względem poprawy jakości snu wg podskali HAM-D<sub>17</sub> (4, 5 i 6 punkt skali HAM-D<sub>17</sub>) w porównaniu fluoksetyną i wenlafaksyną łącznie (MD=-0,40; 95%CI: 0,64, -0,16; p<0,001; Tab. 94; Ryc. 59).

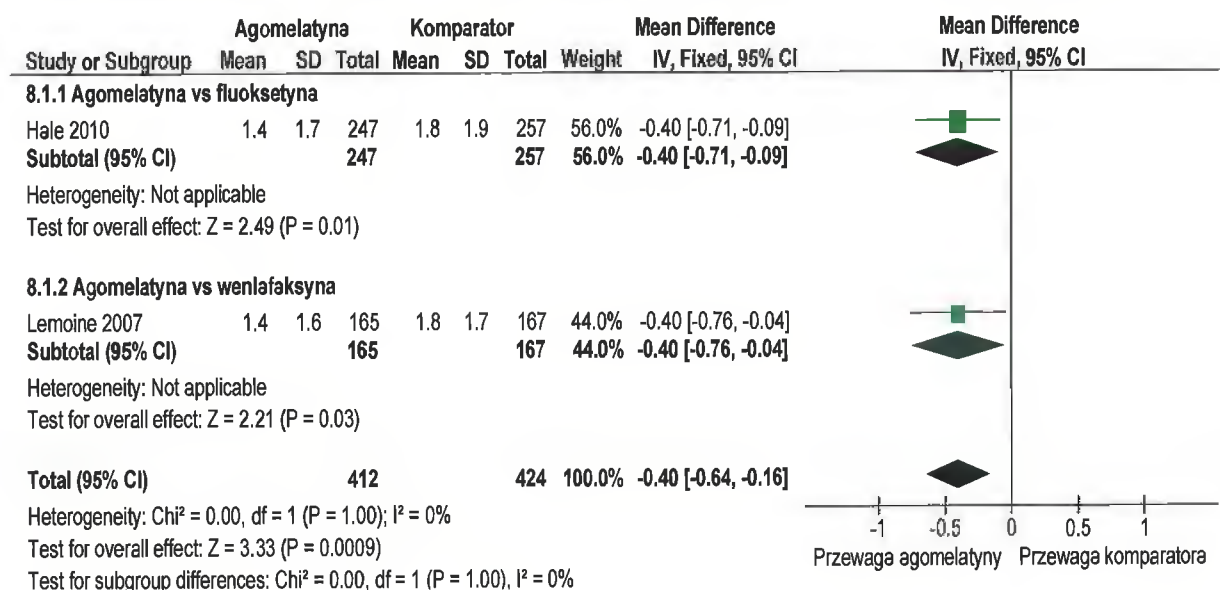
**Tab. 94**

**Podsumowanie wpływu agomelatyny i komparatorów na ocenę snu wg podskali HAM-D<sub>17</sub>.**

Badanie	WARTOŚĆ KOŃCOWA						ZMIANA							
	Agomelatyna			Komparator			p	Agomelatyna			Komparator			p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		śr.	SD	N	śr.	SD	N	
<b>Agomelatyna vs fluoksetyna</b>														
Hale 2010	1,4	1,7	247	1,8	1,9	257	0,01	-3,5	bd	247	-3,1	bd	257	-
<b>Agomelatyna vs wenlafaksyna</b>														
Lemoine 2007	1,4	1,6	165	1,8	1,7	167	0,03	-3,2	bd	165	-2,8	bd	167	-

Ryc. 59

**Metaanaliza wpływu agomelatyny i komparatorów na ocenę snu wg podskali HAM-D<sub>17</sub>.  
Miara wyników: średnia różnica.**



**4.2.7.2 Ocena na podstawie zapisów aktygraficznych**

Na podstawie zapisów aktygraficznych w badaniu Kasper 2010 wykazano znamioną przewagę terapii agomelatyną w porównaniu z terapią sertralina pod względem poprawy efektywności snu o 2,77% (95%CI: 1,17; 4,37; p<0,001) oraz latencji snu o 8,87 min. (95%CI: -13,90; -3,84; p<0,001; Tab. 95).

Tab. 95

**Podsumowanie wpływu agomelatyny i sertraliny na zmianę parametrów snu (efektywność snu i latencja snu) na podstawie zapisów aktygraficznych (badanie Kasper 2010).**

Parametr	Agomelatyna			Sertralina			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Efektywność snu (%)	1,59	5,10	117	-1,18	7,09	114	p<0,001	2,77 (1,17; 4,37)
Latencja snu (min.)	-2,35	15,75	117	6,52	22,57	114	p<0,001	-8,87 (-13,90; -3,84)

**4.2.7.3 Ocena na podstawie skali LSEQ**

W badaniu Kasper 2010 nie wykazano znamiennej różnicy między grupą leczonych agomelatyną a grupą leczonych sertralina pod względem oceny snu wg podskal Zасыпianie i Jakość snu kwestionariusza LSEQ (Tab. 96). Natomiast w badaniu Lemoine 2007 wykazano znamioną przewagę agomelatyny pod względem oceny snu we wszystkich 4

podskalach (Zасыpianie, Jakość Snu, Samopoczucie po Przebudzeniu, Integralność Zachowania) kwestionariusza LSEQ w porównaniu z wenlafaksyną. Różnica między grupami wynosiła średnio: 6,4 mm ( $p < 0,001$ ) dla podskali Zасыpianie, 5,63 mm ( $p = 0,021$ ) dla podskali Jakość Snu, 4,86 mm ( $p = 0,040$ ) dla podskali Samopoczucie po Przebudzeniu oraz 5,16 mm ( $p = 0,024$ ) dla podskali Integralność Zachowania (Tab. 97).

Łączna analiza wyników z badania Kasper 2010 i Lemoine 2007 dla podskali Jakość Snu kwestionariusza LSEQ wykazała większą poprawę wyniku w grupie stosujących agomelatynę w porównaniu z sertralina i wenlafaksyną łącznie (MD=4,25; 95%CI: 0,96; 7,53;  $p = 0,01$ ; Tab. 98; Ryc. 60).

**Tab. 96**  
**Podsumowanie wpływu agomelatyny i sertraliny na ocenę snu wg podskal kwestionariusza LSEQ (badanie Kasper 2010).**

Podskala	Agomelatyna			Sertralina			p	MD (95 % CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Zасыpianie (mm)	65	bd	150	63	bd	156	ns	2
Jakość snu (mm)	67,63	19,51	150	64,61	20,92	156	0,19	3,02 (-1,51; 7,55)

**Tab. 97**  
**Podsumowanie wpływu agomelatyny i wenlafaksyny na ocenę snu wg podskal kwestionariusza LSEQ (badanie Lemoine 2007).**

	Agomelatyna		Wenlafaksyna		p	MD(95% CI)
	średnia ± SD	N	średnia ± SD	N		
Zасыpianie (mm)	70,5±16,8	165	64,1±18,2	167	<0,001	6,40 (2,63; 10,17)
Jakość Snu (mm)	72,5 ± 21,4	164	66,9 ± 22,3	160	0,021	5,63 (0,85; 10,41)*
Samopoczucie po Przebudzeniu (mm)	66,9 ± 20,5	163	62,0 ± 21,8	160	0,040	4,86 (0,23; 9,49)*
Integralność Zachowania (mm)	66,2 ± 20,1	164	61,0 ± 20,9	160	0,024	5,16 (0,68; 9,65)*
*wartość z publikacji						

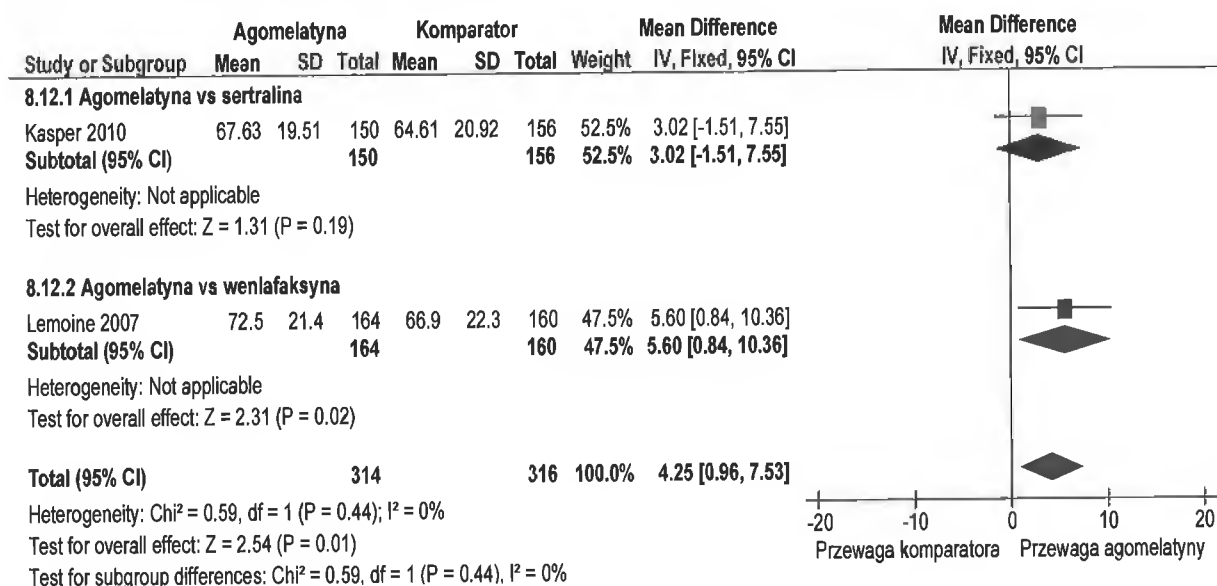
**Tab. 98**

**Podsumowanie wpływu agomelatyny i komparatorów na ocenę jakości snu wg podskali kwestionariusza LSEQ.**

Podskala Jakość Snu	Agomelatyna			Komparator			p	MD(95%CI)
	śr. (mm)	SD	N	śr. (mm)	SD	N		
Agomelatyna vs sertralina								
Kasper 2010	67,63	19,51	150	64,61	20,92	156	0,19	4,25 (0,96; 7,53) p=0,01
Agomelatyna vs wenlafaksyna								
Lemoine 2007	72,5	21,4	164	66,9	22,3	160	0,021	

**Ryc. 60**

**Metaanaliza wpływu agomelatyny i komparatorów na ocenę jakości snu wg podskali kwestionariusza LSEQ. Miara wyników: średnia różnica.**



#### 4.2.8 Podsumowanie wpływu agomelatyny na anhedonię

W badaniu Martinotti 2012 wykazano znamienne przewagę agomelatyny pod względem poprawy zdolności odczuwania przyjemności wg skali SHAPS w porównaniu z wenlafaksyną (Tab. 99).

**Tab. 99**

**Podsumowanie wpływu agomelatyny i wenlafaksyny na anhedonię wg skali SHAPS (badanie Martinotti 2012).**

Tydzień	Agomelatyna (N=30) średnia	Wenlafaksyna (N=30) średnia	MD (95%CI)	p
0	6,5	6,4	0,1	ns
1	4	5,5	-1,5	<0,05
2	3,5	5,1	-1,6	<0,01
8	3,4	5,1	-1,7	<0,01
<b>Średnia zmiana między 8 tyg. i początkiem badania</b>	<b>-3,1</b>	<b>-1,3</b>	<b>-1,8</b>	<b>&lt;0,01</b>



#### 4.2.9 Podsumowanie wpływu agomelatyny na odczuwanie lęku

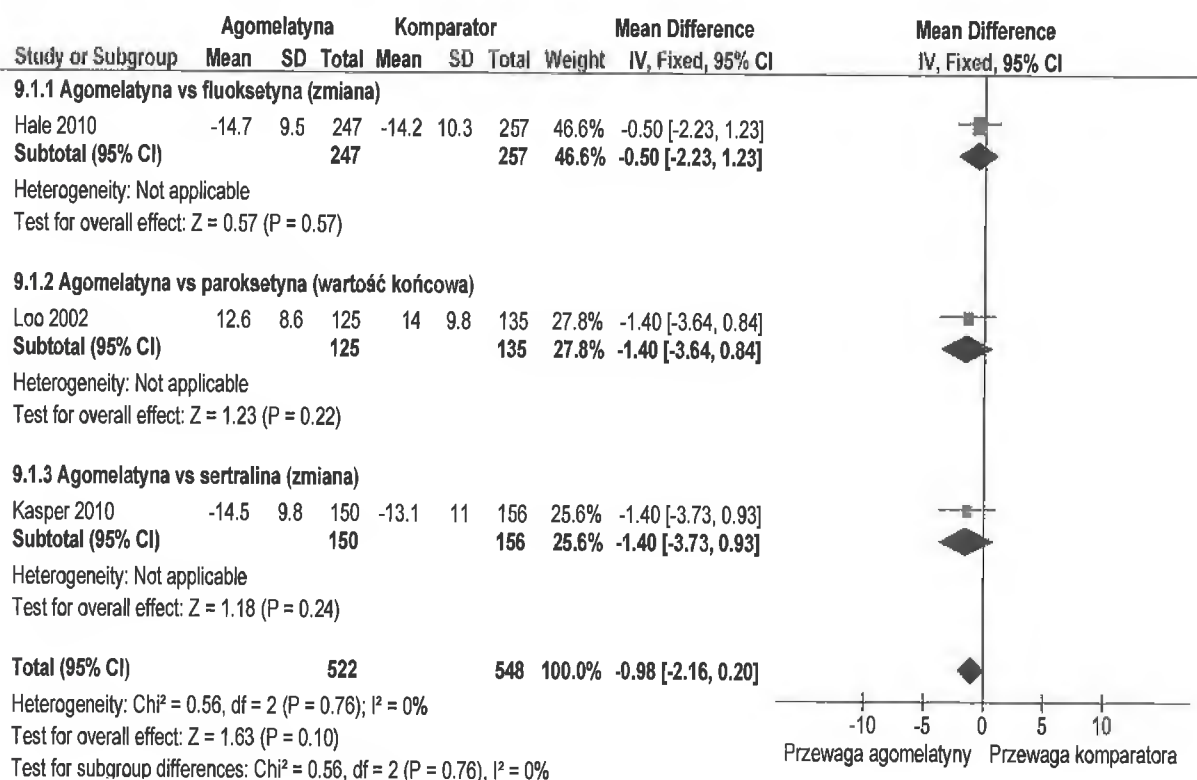
W żadnym z odnalezionych badań nie wykazano znamiennej różnicy między agomelatyną a komparatorem w zmniejszaniu nasilenia lęku ocenionego skalą HAM-A (Tab. 100). Również metaanaliza danych z 3 badań nie wykazała istotnej różnicy między agomelatyną a fluoksetyną, paroksetyną i sertralina łącznie (Ryc. 61).

**Tab. 100**  
**Podsumowanie wpływu agomelatyny i komparatorów na odczuwanie lęku wg skali HAM-A.**

Badanie	WARTOŚĆ KOŃCOWA						ZMIANA								
	Agomelatyna			Komparator			p	Agomelatyna			Komparator			p	
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
<b>Agomelatyna vs fluoksetyna</b>															
Hale 2010	11,1	8,1	247	12,3	10,0	257	0,14	-14,7	9,5	247	-14,2	10,3	257	0,57	
<b>Agomelatyna vs paroksetyna</b>															
Loo 2002	12,6	8,6	125	14,0	9,8	135	0,2	-13,2	bd	125	-12,0	bd	135	-	
<b>Agomelatyna vs sertralina</b>															
Kasper 2010	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	-14,5	9,8	150	-13,1	11,0	156	0,24	
<b>Agomelatyna vs wenlafaksyna</b>															
Martinotti 2012	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	-10	bd	30	-10	bd	30	ns	

### Ryc. 61

## Metanaliza wpływu agomelatyny i komparatorów na odczuwanie lęku wg skali HAM-A. Miara wyniku: średnia różnica.



### 4.3 OGRANICZENIA ANALIZY

Ograniczeniem analizy jest brak pełnych tekstów publikacji z badań 022, 023, 024 oraz CAGO178A2303. Informacje na temat badań 022, 023, 024 zaczerpnięto z raportu Europejskiej Agencji do Spraw Oceny Produktów Medycznych (*European Agency for Evaluation of Medical Products, EMA*), natomiast wyniki badania CAGO178A2303 zaczerpnięto z raportu umieszczonego na stronie rejestru badań klinicznych firmy Novartis. W raporcie EMA dla badań 022, 023, 024 nie przedstawiono wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla ramienia z komparatorem: fluoksetyna, paroksetyna (celem powyższych badań nie było bezpośrednio porównanie agomelatyny i innego leku przeciwdepresyjnego). Natomiast w raporcie z badania CAGO178A2303 odnaleziono mało szczegółowy opis metodologii badania oraz wyników skuteczności. Stąd w niniejszym przeglądzie wyniki dla powyższych badań przedstawione są dość ogólnie.


Ponadto w badaniu 023, Loo 2002, Montgomery 2004 - paroksetyna a w badaniach 022 i 024 - fluoksetyna pełniły funkcję walidatora czułości próby (obserwowano czy grupa chorych leczona lekiem o udowodnionej skuteczności - paroksetyną/fluoksetyną, uzyskuje statystycznie znamienne lepsze wyniki w porównaniu z grupą placebo). Porównania bezpośrednio powyższych leków z agomelatyną nie były planowane (tzn. oszacowane wielkości próby nie pozwalały na uzyskanie wyników statystycznie istotnych). Tym niemniej, zdecydowaliśmy się na przeprowadzenie takich porównań bezpośrednich z zastosowaniem programu RevMan i przedstawienie wyników, choć należy traktować je z należytą ostrożnością.

Jakość odnalezionych badań była zróżnicowana - została oceniona na od 3 do 5 punktów w skali Jadad. Najniższe oceny uzyskały dwa badania, dla których nie odnaleziono informacji o sposobie randomizacji i zaślepienia w publikacji w czasopiśmie recenzowanym (Loo 2002) oraz w raporcie z badania (CAGO178A2303) oraz jedno badanie, które przeprowadzono metodą otwartą (Martinotti 2012). Średnia ocena w skali Jadad ze wszystkich badań wyniosła 4,3 punktu co świadczy o wysokiej jakości badań zakwalifikowanych do przeglądu.

Ponadto w badaniu Martinotti 2012, oprócz otwartego charakteru badania, dodatkowym ograniczeniem jest niewielka liczba pacjentów, którzy wzięli udział w badaniu (N=60). Dlatego też wyniki powyższego badania należy analizować z ostrożnością.

Na uwagę zasługuje także fakt, iż do badania Loo 2002 oprócz pacjentów z epizodem dużej depresji kwalifikowano również pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu II (z hipomanią) w fazie depresji. Jednakże końcowy odsetek pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową wyniósł tylko 2,9% w grupie przyjmujących agomelatynę 25 mg i 1,4% w grupie przyjmujących paroksetynę i nie powinien wpłynąć na końcowe wyniki dla całej badanej grupy.

Dodatkowym ograniczeniem analizy jest duża niejednorodność badań ( $I^2 \geq 80\%$ ) wykazana w metaanalizach porównujących skuteczność agomelatyny i komparatora połączo-



---

nego (punkty końcowe: nasilenie depresji wg skali HAM-D, remisja w skali HAM-D, odpowiedź na leczenie w skali CGI-I). Zastanawiający jest fakt, że przyczyną niejednorodności w powyższych analizach było jedno badanie (CAGO178A2303). Metaanalizy dla powyższych punktów końcowych przeprowadzone po wykluczeniu badania CAGO178A2303 nie wykazały heterogeniczności pozostałych badań ( $I^2=0\%$ ).

Warto podkreślić, że badanie CAGO178A2303 zostało przeprowadzone w USA, a dane na temat badania zaczerpnięto z rejestru badań klinicznych firmy Novartis. Jakość badania została oceniona na 3 punkty w skali Jadad z powodu braku opisu metody randomizacji i zaślepienia. Badanie CAGO178A2303 powoduje dużą heterogeniczność danych w punkcie końcowym remisja w skali HAM-D z powodu innego definiowania tego punktu. Remisję w skali HAM-D<sub>17</sub> w badaniu CAGO178A2303 definiowano jako uzyskanie równo 7 punktów w powyższej skali, natomiast remisję w skali HAM-D w innych badaniach definiowano jako uzyskanie nie więcej niż 6/7 punktów. Przyczyna heterogeniczności w pozostałych punktach końcowych (nasilenie depresji wg skali HAM-D, odpowiedź na leczenie w skali CGI-I) nie została wyjaśniona.

## 5 DYSKUSJA

### 5.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny w terapii dużej depresji w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA, URPL). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą skali Jadad.

Do dnia 23.09.2013 zidentyfikowano 11 randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania agomelatyny u dorosłych z dużym epizodem depresyjnym (depresją typu MDD). Wśród odnalezionych badań w czterech komparatorach była paroksetyna, w trzech - wenlafaksyna, również w trzech fluoksetyna, a w jednym sertralina. Populacja pacjentów w badaniach wynosiła od 60 do 711 osób. Łącznie w badaniach wzięło udział 4489 pacjentów.

Wszystkie badania oprócz jednego były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Badania w skali Jadad uzyskały od 3 do 5 punktów. Średnia ocena w skali Jadad 4,3 punktu, co świadczy o wysokiej jakości badań zakwalifikowanych do przeglądu.


W wyniku przeglądu badań wtórnych włączono 4 przeglądy systematyczne (w tym dwa z metaanalizą danych) oraz 8 publikacji stanowiących aktualnie obowiązujące zasady terapeutyczne leczenia depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych*. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane poddano syntezie jakościowej, a następnie ilościowej. Przy przeprowadzaniu i prezentacji wyników metaanalizy brano pod uwagę dodatkowe zalecenia zawarte w wytycznych QUOROM.

### 5.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

#### 5.2.1 Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny

Do przeglądu włączono 3 badania (Hale 2010, 022, 024), w których stosowano agomelatynę i fluoksetynę. Jednakże porównanie skuteczności leków przeprowadzono wyłącznie na podstawie danych z badania Hale 2010. Dla badań 022 i 024, w dokumentacji rejestracyjnej EMA, z której zaczerpnięto informację o powyższych badaniach, nie podano



---

wyników terapii dla ramienia z fluoksetyną. Fluoksetyna w badaniach 022 i 024 pełniła jedynie funkcję walidatora czułości próby.

W badaniu Hale 2010 wykazano mniejsze nasilenie depresji oraz lepszą jakość snu wg skali HAM-D po 8 tygodniach terapii w grupie stosujących agomelatynę w porównaniu z grupą stosujących fluoksetynę (odpowiednio: MD=-1,60; 95%CI: 2,98, 0,22; p=0,02; MD=-0,40; 95%CI: -0,71; -0,09; p=0,01). Wg oceny w skali CGI-I, pacjenci stosujący agomelatynę mieli większą poprawę stanu klinicznego (MD=-0,20; 95%CI: 0,39; 0,01; p=0,04) oraz częściej uzyskiwali odpowiedź na leczenie (RR=1,14; 95%CI: 1,02; 1,26; p=0,02) w porównaniu z leczonymi fluoksetyną. Jednocześnie w powyższym badaniu nie wykazano znamiennej różnicy między agomelatyną a fluoksetyną pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D, remisją w skali HAM-D oraz remisją w skali CGI-I, a także w poprawie nasilenia depresji wg skali CGI-S i nasilenia lęku wg skali HAM-A.

Autorzy publikacji Hale 2010 oraz autorzy niniejszej analizy klinicznej uzyskali odmienne wyniki co do różnicy w poprawie nasilenia depresji wg skali HAM-D między agomelatyną a fluoksetyną. Analiza kowariancji ANCOVA zastosowana przez autorów publikacji Hale 2010 wykazała istotną statystycznie przewagę agomelatyny nad fluoksetyną w poprawie nasilenia depresji wg skali HAM-D (różnica między grupami wyniosła 1,49 punktu, p=0,024). Własna analiza zmian nasilenia depresji w badanych grupach metodą Inverse Variance nie wykazała znamiennej różnicy między grupami.

Pod względem bezpieczeństwa wykazano większe ryzyko wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych podczas terapii agomelatyną w porównaniu z terapią fluoksetyną (RR=5,26; 95%CI: 1,16; 23,77; p=0,03). Infekcja górnych dróg oddechowych nie została opisana w ChPL jako działanie niepożądane leku. Oznacza to, że odnotowana w badaniu Hale 2010 większa częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych w grupie agomelatyny najprawdopodobniej nie miała związku z leczeniem.

Agomelatyna i fluoksetyna nie różniły się istotnie pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych lub braku skuteczności terapii.

### **5.2.2 Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny**

Do przeglądu włączono 4 badania (Loo 2002, Montgomery 2004, 023, CAGO178A2303), w których komparatorem agomelatyny była paroksetyna. Celem badań (Loo 2002, Montgomery 2004, 023) nie było bezpośrednie porównanie agomelatyny z paroksetyną, lecz porównanie agomelatyny z placebo. W powyższych badaniach paroksetyna stanowiła pozytywną kontrolę służącą do walidacji czułości badania. W dokumentacji rejestracyjnej EMA nie przedstawiono wyników dla ramienia z paroksetyną w badaniu 023.

W badaniu CAGO178A2303 wykazano mniejsze nasilenie depresji oraz wyższy odsetek pacjentów z remisją, wg skali HAM-D, w grupie paroksetyny w porównaniu z grupą

agomelatyny (odpowiednio: MD=2,90; 95%CI: 4,49; 1,31; p<0,001; RR=0,24; 95%CI: 0,12; 0,49; p<0,001). Jednakże w drugim badaniu (Loo 2002) w którym raportowano powyższe punkty końcowe nie odnotowano różnicy między grupami. W badaniu CA-G0178A2303 wykazano również większą szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg skali CGI-I podczas terapii paroksetyną w porównaniu z terapią agomelatyną (RR=0,77; 95%CI: 0,62; 0,97; p=0,03). Jednocześnie w niniejszym raporcie nie wykazano różnicy między agomelatyną a paroksetyną pod względem odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D, nasilenia depresji wg skali MADRS oraz skali CGI-S, nasilenia lęku wg skali HAM-A i oraz poprawy oceny funkcji seksualnych wg skali ASEX po zakończeniu terapii.

W badaniu Montgomery 2004 nagłe przerwanie leczenia agomelatyną prowokowało wystąpienie mniejszej liczby objawów odstawiennych w przeciwieństwie do przerwania leczenia paroksetyną (MD=-4,30; 95%CI: -6,95; -1,65). Jednocześnie odstawienie leczenia agomelatyną wiązało się z istotnie mniejszym nasileniem lęku wg skali HAM-A oraz depresji wg skali MADRS w porównaniu z odstawieniem leczenia paroksetyną (odpowiednio: MD=-3,30; 95%CI: -5,44, -1,16; p=0,002; MD=-2,60; 95%CI: -4,72; -0,48; p=0,02).


Metaanaliza 2 badań wykazała mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=0,84; 95%CI: 0,75; 0,93; p=0,001) oraz nudności (RR=0,28; 95%CI: 0,16; 0,49; p<0,001) podczas przyjmowania agomelatyny w porównaniu z przyjmowaniem paroksetyny. Jednocześnie nie wykazano różnicy między grupami pod względem częstości występowania innych raportowanych zdarzeń niepożądanych, przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych lub braku skuteczności terapii

### **5.2.3 Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny i sertraliny**

Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny przeprowadzono na podstawie jednego odnalezionego badania - Kasper 2010.

W powyższym badaniu wykazano istotnie mniejsze nasilenie depresji po 6 tygodniach terapii w grupie stosujących agomelatynę w porównaniu z grupą stosujących sertralinę (MD=-1,80; 95%CI: -3,52; -0,08; p=0,04; skala HAM-D), jednak brak istotnej różnicy porównując zmiany nasilenia depresji w obu grupach. Agomelatyna okazała się skuteczniejsza od sertraliny pod względem poprawy stanu klinicznego pacjentów wg skali CGI-I (MD=-0,30; 95%CI: -0,55; -0,05; p=0,02) oraz zmniejszenie nasilenia objawów depresji wg skali CGI-S (MD=-0,30; 95%CI: -0,57; -0,03; p=0,03). Jednocześnie nie wykazano różnicy między grupą stosujących agomelatynę a stosujących sertralinę pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D oraz skali CGI-I, odsetka pacjentów z remisją wg skali HAM-D oraz skali CGI-I.

Autorzy publikacji Kasper 2010 oraz autorzy niniejszej analizy klinicznej uzyskali odmienne wyniki co do różnicy w poprawie nasilenia lęku wg skali HAM-A między agome-



---

latyną a sertralina. Analiza kowariancji z wartością początkową w skali HAM-A jako zmienną towarzyszącą zastosowana przez autorów publikacji Kasper 2010 wykazała istotną statystycznie przewagę agomelatyny nad sertralina w poprawie nasilenia lęku wg skali HAM-A (różnica między grupami wyniosła 2,34 punktu,  $p=0,017$ ). Własna analiza zmian nasilenia lęku w badanych grupach metodą Inverse Variance nie wykazała znamiennej różnicy między grupami.

Agomelatyna wykazała przewagę nad sertralina pod względem poprawy oceny snu. Na podstawie zapisów aktygraficznych wykazano większą efektywność snu o 2,77% (95%CI: 1,17; 4,37;  $p<0,001$ ) oraz mniejszą latencję snu o 8,87 min. (95%CI: -13,90; -3,84;  $p<0,001$ ) po 6 tygodniach terapii w grupie leczonych agomelatyną w porównaniu z grupą leczonych sertralina. W grupie leczonych agomelatyną, po dwóch tygodniach terapii, odnotowano znamienne poprawę wyniku kwestionariusza LSEQ dla podskali Zасыпianie (MD=7,40, 95%CI: 3,63; 11,17;  $p<0,001$ ) oraz Jakość snu (MD=6,21; 95%CI: 1,92; 10,50;  $p<0,001$ ) w porównaniu z grupą leczonych sertralina.

Podczas stosowania agomelatyny wykazano mniejsze ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=0,37; 95%CI: 0,14; 1,00;  $p=0,05$ ) wystąpienia zmęczenia (RR=4,71; 95%CI: 1,03; 21,44;  $p<0,05$ ) w porównaniu z stosowaniem sertraliny. Grupy nie różniły się istotnie między sobą pod względem innych raportowanych zdarzeń niepożądanych.

#### **5.2.4 Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny i wenlafaksyny**

Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny przeprowadzono na podstawie 3 odnalezionych badań: Kennedy 2008, Lemoine 2007 i Martinotti 2012.

W niniejszej analizie nie wykazano znamiennej różnicy między agomelatyną a wenlafaksyną pod względem poprawy nasilenia depresji wg skali HAM-D oraz skali MADRS, odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D oraz skali MADRS, odsetka pacjentów z remisją wg skali MADRS, poprawy stanu pacjenta wg skali CGI-I oraz poprawy nasilenia lęku wg skali HAM-A.

Jednocześnie analiza danych wykazała znamienne poprawę oceny jakości snu po zakończeniu terapii agomelatyną w porównaniu z wenlafaksyną wg podskali HAM-D (MD=0,40; 95%CI: -0,76; -0,04;  $p=0,03$ ) oraz kwestionariusza LSEQ: podskala Zасыпianie (MD=6,4 mm;  $p<0,001$ ), podskala Jakość Snu (MD=5,63 mm;  $p=0,02$ ), podskala Samopoczucie po Przebudzeniu (MD=4,86 mm;  $p=0,04$ ), podskala Integralność Zachowania (MD=5,16 mm;  $p=0,02$ ).

Autorzy publikacji Lemoine 2007 oraz autorzy niniejszej analizy uzyskali odmienne wyniki co do różnicy między agomelatyną i wenlafaksyną w poprawie stanu klinicznego wg skali CGI-I po 6 tygodniach leczenia. Analiza statystyczna przeprowadzona przez autorów badania wskazała na znamienne przewagę agomelatyny nad wenlafaksyną w poprawie stanu klinicznego pacjenta wg skali CGI-I (różnica między grupami wyniosła



0,32;  $p=0,016$ ), natomiast własna analiza danych z zastosowaniem metody Inverse Variance wykazała brak różnic między grupami.

Terapia agomelatyną w porównaniu z terapią wenlafaksyną powodowała poprawę zdolności odczuwania przyjemności wg skali SHAPS ( $MD=-1,8$ ;  $p<0,01$ ) oraz mniejsze pogorszenie funkcji seksualnych ocenionych podskalami kwestionariusza Sex FX: Popełd/Pożądanie ( $RR=0,35$ ; 95%CI: 0,14; 0,8;  $p=0,02$ ), Orgazm ( $RR=0,46$ ; 95%CI: 0,22; 0,99;  $p=0,05$ ), Całkowita Satysfakcja ( $RR=0,36$ ; 95%CI: 0,13; 0,99;  $p=0,05$ ). Natomiast nie wykazano różnicy między grupami w sumarycznym wyniku w skali Sex FX.

Stosowanie agomelatyny w porównaniu z wenlafaksyną wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ( $RR=0,54$ ; 95%CI: 0,36; 0,80;  $p=0,002$ ), przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ( $RR=0,29$ ; 95%CI: 0,15; 0,55;  $p<0,001$ ) oraz wystąpienia zawrotów głowy ( $RR=0,19$ ; 95%CI: 0,06; 0,64;  $p=0,007$ ). Nie wykazano różnic między grupami pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, przerywania leczenia z powodu braku skuteczności oraz innych raportowanych zdarzeń niepożądanych.


### **5.2.5 Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego**

Komparatorem połączonym w niniejszej analizie są leki przeciwdepresyjne obecnie refundowane z grup refundacyjnych 184.0 i 187.0, dla których istnieją dowody bezpośrednie: fluoksetyna, paroksetyna, sertralina i wenlafaksyna. Liczba leków składających się na komparator złożony w analizowanych punktach końcowych skuteczności i bezpieczeństwa zależała od dostępności danych w publikacjach z badań klinicznych.

Analiza danych wykazała większą skuteczność agomelatyny w porównaniu z komparatorem połączonym pod względem zmniejszenia nasilenia depresji wg skali HAM-D ( $MD=-1,09$ ; 95%CI: 1,90; -0,29;  $p=0,008$ ; metaanaliza 5 badań; wariant z wykluczeniem badania CAGO178A2303 powodującego dużą niejednorodność  $I^2=80\%$ ) oraz odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D (zmniejszenie wyniku o co najmniej 50%) ( $RR=1,11$ ; 95%CI: 1,03; 1,19;  $p=0,005$ ; metaanaliza 4 badań). Jednocześnie nie wykazano różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym pod względem szansy na remisję wg skali HAM-D oraz zmniejszenia nasilenia depresji wg skali MADRS.

Terapia agomelatyną w porównaniu z komparatorem połączonym powodowała lepszą ocenę snu w podskali HAM-D ( $MD=-0,40$ ; 95%CI: -0,64, -0,16;  $p<0,001$ ; metaanaliza 2 badań) oraz w podskali Jakość Snu kwestionariusza LSEQ ( $MD=4,25$ ; 95%CI: 0,96; 7,53;  $p=0,01$ ; metaanaliza 2 badań) po zakończeniu terapii.

Analiza danych wykazała większą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie wg skali CGI-I ( $RR=1,11$ ; 95%CI: 1,03; 1,20;  $p=0,007$ ; metaanaliza 2 badań; wariant z wykluczeniem badania CAGO178A2303 powodującego dużą niejednorodność  $I^2=84\%$ ) oraz



---

mniejsze nasilenie depresji wg skali CGI-S (MD=-0,19; 95%CI: -0,35; -0,03; p=0,02; metaanaliza 3 badań) w grupie pacjentów stosujących agomelatynę w porównaniu z komparatorem połączonym. Jednocześnie nie wykazano różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym pod względem poprawy stanu pacjenta oraz odsetka pacjentów uzyskujących remisję w skali CGI-I.

Metaanaliza 4 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym pod względem zmniejszania nasilenia lęku wg skali HAM-A.

Analiza częstości raportowania zdarzeń niepożądanych w odnalezionych badaniach wykazała znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=0,92; 95%CI: 0,85; 0,99; p=0,02; metaanaliza 5 badań), nudności (RR= 0,42; 95%CI: 0,22; 0,78; p=0,006; metaanaliza 5 badań) oraz mniejsze ryzyko przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=0,53; 95%CI: 0,38; 0,74; p<0,001; metaanaliza 9 badań) podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z komparatorem. Nie wykazano istotnych różnic pod względem częstości raportowania innych zdarzeń niepożądanych.

Tab. 101 przedstawia wnioski dotyczące najważniejszych punktów końcowych, przedstawione zgodnie z propozycją GRADE.

### **5.3 Wyniki innych analiz**

Do dnia 23.09.2013 r. zidentyfikowano 8 publikacji obowiązujących zasad terapeutycznych leczenia depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej oraz 4 przeglądy systematyczne, w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo agomelatyny z placebo oraz innymi lekami przeciwdepresyjnymi w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych.

#### **5.3.1 Wytyczne praktyki klinicznej**

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w przypadku dużej depresji o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu postępowaniem pierwszego rzutu jest stosowanie dowolnego leku przeciwdepresyjnego w monoterapii lub połączenie farmakoterapii z psychoterapią lub innymi terapiami somatycznymi. W przypadku łagodnego epizodu dużej depresji u osób dorosłych leki przeciwdepresyjne są jedną z możliwości leczenia.

Wytyczne rekomendują również u pacjentów z ciężkim epizodem dużej depresji, w sytuacjach zagrożenia życia, u pacjentów z dużymi epizodami depresji z objawami psychotycznymi lub katatonicznymi oraz u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na psychoterapię i/lub leczenie farmakologiczne zastosowanie elektrowstrząsów.

Odnalezione standardy leczenia i profilaktyki dużej depresji wskazują na porównywalną skuteczność leków przeciwdepresyjnych, bez względu na mechanizm działania. Jednocześnie wytyczne m.in. NICE, WFSBP i CANMAT podkreślają, że dla większości dorosłych pacjentów optymalnym leczeniem ostrej fazy dużej depresji, będą leki z grupy SSRI,

SNRI i inne nowe leki, ze względu na ich bezpieczeństwo, skuteczność i dobrą tolerancję. Leki z grupy TCA i IMAO są rekomendowane w przypadku niepowodzenia terapii lekami I wyboru.


### 5.3.2 Przeglądy systematyczne

Do dnia 23.09.2013 r. zidentyfikowano 4 publikacje spełniające kryteria przeglądu systematycznego, w tym dwa z metaanalizą danych.

W badaniu Fornaro 2010 na podstawie analizy danych z 8 randomizowanych badań klinicznych, autorzy wnioskuje o skuteczności agomelatyny w leczeniu depresji typu MDD, zwracając uwagę na korzystny wpływ leku na strukturę snu u pacjentów z depresją. Ponadto podkreślono, że agomelatyna, ze względu na swój profil farmakologiczny, nie powoduje skutków ubocznych takich jak inne leki przeciwdepresyjne (min. zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zwiększenia masy ciała, zaburzeń seksualnych, zespołu serotoninowego, bezsenności, zespołu odstawiennego i innych), co skutkuje większą tolerancją w porównaniu z lekami z grupy SSRI i SNRI.

W badaniu Koesters 2013 przeprowadzono analizę 13 randomizowanych badań klinicznych agomelatyny w leczeniu dużej depresji. Wykazano znamienne przewagę agomelatyny w leczeniu ostrej fazy depresji w porównaniu z placebo wg skali HAM-D (MD=-1,51; 99%CI: -2,29; -0,73; metaanaliza 9 badań) oraz brak różnicy między agomelatyną a placebo pod względem zapobiegania nawrotom depresji (RR=0,78; 99%CI: 0,41; 1,48; metaanaliza 3 badań). Analiza drugorzędowych punktów końcowych wykazała: znamienne przewagę agomelatyny w porównaniu z placebo pod względem odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (RR=0,87; 99%CI: 0,80; 0,94; metaanaliza 10 badań) oraz brak różnicy między agomelatyną a placebo pod względem odsetka pacjentów uzyskujących remisję (RR=0,97; 99%CI: 0,89; 1,05; metaanaliza 7 badań). Na podstawie analizy częstości występowania zdarzeń niepożądanych wykazano, że profil bezpieczeństwa agomelatyny jest zbliżony do placebo. Pacjenci przyjmujący agomelatynę znacznie rzadziej przerywali leczenie z powodu braku skuteczności (RR=0,60; 95%CI: 0,43; 0,83; metaanaliza 8 badań), natomiast częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=0,90; 95%CI: 0,63; 1,30, metaanaliza 8 badań) oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=0,98; 95%CI: 0,92; 1,04; metaanaliza 6 badań) nie różniły się istotnie między grupami.

W badaniu Pompili 2013 analizowano dane z 12 randomizowanych badań klinicznych agomelatyny w leczeniu dużej depresji. Dane z odnalezionych krótkoterminowych badań klinicznych wskazują na większą skuteczność przeciwdepresyjną agomelatyny, w tym pozytywny wpływ na sen oraz redukcję nasilenia lęku w porównaniu z placebo. Wyniki długoterminowego badania klinicznego Goodwin 2009 wskazują na skuteczność przeciwdepresyjną agomelatyny przez okres 24 tyg. i mniejszą częstość nawrotów choroby u pacjentów z ciężką depresją w porównaniu z placebo. Analiza bezpieczeństwa



---

wykazała mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym zaburzeń seksualnych, podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z stosowaniem placebo, paroksetyny i wenlafaksyny.

W badaniu Singh 2012 przeprowadzono analizę danych z 9 randomizowanych badań klinicznych agomelatyny w leczeniu dużej depresji. Wykazano przewagę agomelatyny w dawce 25 mg/d oraz 50 mg/d w porównaniu z placebo pod względem zmniejszenia nasilenia depresji wg skali HAM-D (odpowiednio SMD=-0,23; 95%CI: -0,36; -0,10; metaanaliza 3 badań; SMD=-0,26; 95%CI: -0,41; -0,10; metaanaliza 2 badań). Na podstawie metaanalizy 5 badań wykazano większą poprawę nasilenia depresji wg skali HAM-D i MADRS podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z stosowaniem leków przeciwdepresyjnych (łącznie: paroksetyna, fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna; SMD=-0,11; 95%CI: -0,21; -0,02). Natomiast osobna metaanaliza 2 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną i wenlafaksyną pod względem zmniejszania nasilenia depresji wg skali HAM-D i MADRS. Nie wykazano znamienych różnic między agomelatyną a placebo i lekami przeciwdepresyjnymi pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

### 5.3.3 Analizy zbiorcze

Odnaleziono dwie analizy zbiorcze wyników badań klinicznych agomelatyny: krótkoterminową Kasper 2013<sup>29</sup> oraz długoterminową Demyttenaere 2013<sup>30</sup>.

Analiza danych pojedynczych pacjentów przeprowadzona przez Kasper i wsp. miała na celu porównanie działania przeciwdepresyjnego agomelatyny i leków z grupy SSRI/SNRI. Autorzy analizy wyszukali randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, bez ramienia placebo, w których stosowano zarejestrowane dawki leków przeciwdepresyjnych i w których aktywny komparator nie stanowił walidatora czułości próby. Dodatkowym kryterium włączenia badań była ocena skuteczności przeciwdepresyjnej skalą HAM-D<sub>17</sub>. Odnaleziono 6 badań, w których interwencjami porównawczymi agomelatyny były: wenlafaksyna, sertralina, fluoksetyna, paroksetyna i escitalopram (publikacje: Lemoine 2007, Kasper 2010, Hale 2010, dane w postaci pliku do badania, w którym komparatorem była paroksetyna, Quera Salva 2011, Corruble 2011). Długość obserwacji w badaniach wynosiła od 6 do 12 tygodni. Łącznie w badaniach wzięło udział 2034 pacjentów, wśród których 73% stanowiły kobiety; średni wynik w skali HAM-D<sub>17</sub> w populacji zrandomizowanej wynosił 26,9±3,0 punktów. Metaanaliza danych przeprowadzona przez autorów powyższej analizy wykazała znamienne mniejsze nasilenie depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub> po zakończeniu terapii agomelatyną w porównaniu z SSRI/SNRI (różnica między grupami wynosiła 0,86 punktu; p=0,013) oraz znamienne wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub> (p=0,012) oraz skali CGI-I (p=0,032). W podgrupie pacjentów z ciężką depresją również wykazano statystycznie istotnie wyższe odsetki odpowiedzi na leczenie wg skali HAM-


D<sub>17</sub> (p=0,019) i CGI-I (p=0,041) w grupie z agomelatyną. Analiza bezpieczeństwa wskazała na lepszą tolerancję agomelatyny niż leków z grupy SSRI/SNRI.

W drugiej odnalezionej analizie (Demyttenaere 2013) porównano skuteczność i bezpieczeństwo agomelatyny i leków z grupy SSRI (escitalopram, fluoksetyna, sertralina) po 24 tyg. terapii depresji. Odnaleziono 4 randomizowane badania przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w których faza przedłużona wynosiła do 6 miesięcy, a do oceny skuteczności przeciwdepresyjnej leków wykorzystano m.in. skalę HAM-D<sub>17</sub> (Hale 2010, Kasper 2010, Quera-Salva 2011, Corruble 2011). Łączna analizowana populacja wyniosła 1262 osoby. Metaanaliza danych z 4 badań wykazała istotnie mniejsze nasilenie depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub> w grupie z agomelatyną w porównaniu z grupą SSRI po 24 tyg. leczenia zarówno w ogólnej populacji (różnica między grupami wyniosła 1,08 punktu; p=0,014), jak również w populacji pacjentów z ciężką depresją (p=0,04). Odsetek odpowiedzi na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub> był znamienne wyższy w grupie pacjentów leczonych agomelatyną w porównaniu z grupą pacjentów leczonych SSRI (cała populacja p=0,031; pacjenci z ciężką depresją p=0,048). Nie wykazano znamienych różnic między grupami pod względem odsetka pacjentów z remisją wg skali HAM-D<sub>17</sub>. Pacjenci leczeni agomelatyną uzyskali statystycznie istotnie większą poprawę stanu klinicznego wg skali CGI-I po zakończeniu leczenia w porównaniu z leczonymi SSRI (p=0,02), natomiast nie wykazano różnic między grupami pod względem odsetka odpowiedzi na leczenie i remisji wg skali CGI-I. Analiza bezpieczeństwa wskazała na trend w kierunku mniejszej rezygnacji z udziału w badaniach z powodu zdarzeń niepożądanych podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z SSRI.

#### **5.4 Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA**

W celu pełnej oceny bezpieczeństwa agomelatyny przeszukano strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, URPL, Europejskiej Agencji Leków, EMA i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, FDA.

Na stronie internetowej URPL odnaleziono dwa dokumenty, skierowane do lekarzy, przygotowane przez firmę Servier Polska Sp. z o.o. W pierwszym dokumencie z dnia 21 września 2012 r. firma informuje o doniesieniach dotyczących ciężkiej hepatotoksyczności podczas stosowania agomelatyny (Valdoxan/Thymanax) oraz konieczności monitorowania czynności wątroby podczas leczenia.<sup>31</sup> Ponadto w powyższym dokumencie podkreślono, że komitet CHMP (Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, działający w ramach Europejskiej Agencji Leków, EMA) przeanalizował wszystkie dostępne dane dotyczące zwiększenia aktywności aminotransferaz po zastosowaniu agomelatyny z badań klinicznych oraz dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu. Przegląd ten wykazał, że w badaniach klinicznych obserwowano u pacjentów leczonych agomelatyną zwiększenie aktywności aminotransferaz (>3-krotnej wartości górnej gra-



---

nicy prawidłowego zakresu) zwłaszcza po dawce 50 mg (2,5% w porównaniu z 1,4% po dawce 25 mg). U niektórych pacjentów, leczonych w codziennej praktyce, wystąpiły reakcje ze strony wątroby po zwiększeniu dawki. Komitet CHMP uznał, że informacja o produkcie zawierającym agomelatynę powinna być uzupełniona o nowe ostrzeżenia, zalecenie dodatkowych badań czynności wątroby podczas zwiększania dawki oraz o przypomnienie istniejących ostrzeżeń dotyczących czynności wątroby.

W drugim odnalezionym dokumencie z dnia 26 września 2013 r. firma Servier Polska Sp. z o.o przedstawia nowe przeciwwskazania do stosowania oraz przypomina o znaczeniu monitorowania czynności wątroby.<sup>32</sup> W powyższym dokumencie podkreślono, że Europejska Agencja Leków zobligowała producenta do uzupełnienia informacji o produkcie o przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów, u których aktywność aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przekracza górny zakres normy. Ponadto przypomniano, że agomelatyna jest przeciwwskazana u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, tj. z marskością lub czynną chorobą wątroby. Dodatkowo, uznawszy brak znaczącej korzyści u pacjentów w bardzo podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat) oraz wrażliwość osób z tej grupy wiekowej, agomelatyna nie powinna być stosowana u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych.

Ponadto na stronie EMA odnaleziono dokument informujący, że w dniu 19 sierpnia 2013 CHMP wydał pozytywną opinię rekomendując zmianę w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Valdoxan.<sup>33</sup> CHMP wydał nowe przeciwwskazanie do stosowania leku Valdoxan: „Zaburzenia czynności wątroby (tj. z marskość lub czynna choroba wątroby) lub aktywność aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przekracza górny zakres normy”. Powyższa informacja zostanie opisana w zaktualizowanej charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), który zostanie opublikowany w zmienionej wersji Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) i będzie dostępna we wszystkich językach urzędowych Unii Europejskiej.

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

**Tab. 101**  
**Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.** <sup>34</sup>

Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych			Podsumowanie wyników			Wyniki (95% CI) p-value	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
	Projekt badań	Jakość badań	Spoójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Liczba pacjentów	Agomelatyna			
<b>Porównanie agomelatyny i fluoksetyny</b>									
Nasilenie depresji wg skali HAM-D (1)	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślełą próbą	Wysoka	Nie dotyczy	Bezpośrednie	247	257	MD=-1,30 (-2,67; 0,07) p=0,06	Wysoka	Krytyczna
Odpowiedź na leczenie według skali HAM-D (1)	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślełą próbą	Wysoka	Nie dotyczy	Bezpośrednie	247	257	RR = 1,12 (1,00; 1,27) p=0,06	Wysoka	Krytyczna
Remisja wg skali HAM-D (1)	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślełą próbą	Wysoka	Nie dotyczy	Bezpośrednie	247	257	RR=1,13 (0,86; 1,47) p=0,38	Wysoka	Krytyczna
Zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I (1)	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślełą próbą	Wysoka	Nie dotyczy	Bezpośrednie	247	257	MD=-0,20 (-0,39; -0,01) p=0,04	Wysoka	Wysoka

Ocena jakości dowodów naukowych		Podsumowanie wyników			Waga punktu końcowego				
Punkt końcowy (liczba badań)	Projekt badań	Jakość badań	Spojność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej		Liczba pacjentów	Wyniki (95%CI) p-value	Jakość dowodów	
Odpowiedź na leczenie według CGI-I (1)	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą	Wysoka	Nie dotyczy	Bezpośrednie	247	256	RR=1,14 (1,02;1,26) p=0,02 RD=0,09 (0,02; 0,17) p=0,02	Wysoka	Wysoka
					247	256	RR=0,99 (0,80; 1,23) p=0,92	Wysoka	Wysoka
					247	256	MD=-0,20 (-0,44; 0,04) p=0,10	Wysoka	Wysoka
<b>Porównanie agomelatyny i paroksetyny</b>									
Nasilenie depresji wg skali HAM-D (2)	Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne z podwójnie ślepą próbą	Umiarkowana (brak opisu metody randomizacji i metody zaślepienia w obu badaniach)	Istotna niespójność (I <sup>2</sup> =84%)	Bezpośrednie	297	307	MD=1,34 (-1,81; 4,50) p=0,40 I <sup>2</sup> =84%	Niska	Krytyczna



Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

Ocena jakości dowodów naukowych		Podsumowanie wyników				Waga punktu końcowego			
Punkt końcowy (liczba badań)	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Liczba pacjentów		Wyniki (95% CI) p-value	Jakość dowodów ogółem	
Odpowiedź na leczenie według skali HAM-D (1)	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą	Umiarkowana (brak opisu metody randomizacji i metody zaślepienia)	Nie dotyczy	Bezpośrednie	135	144	RR = 1,09 (0,90; 1,33) p=0,37	Umiarkowana	Krytyczna
Remisja wg skali HAM-D (2)	Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne z podwójnie ślepą próbą	Umiarkowana (brak opisu metody randomizacji i metody zaślepienia)	Istotna niespójność (inne definowanie remisji w badaniach wpływa na istotną niejednorodność wyników)	Bezpośrednie	135 (Loo 2002 ) 163 (CA-GO178A2303 )	144 (Loo 2002) 163 (CA-GO178A2303 )	w badaniu Loo 2002 RR = 1,18 (0,81;1,72) p=0,39 w badaniu CA-GO178A2303 RR=0,24 (0,12; 0,49) p<0,001; RD=-0,17 (-0,25; -0,10) p<0,001	Umiarkowana dla jednego i drugiego badania	Krytyczna

Ocena jakości dowodów naukowych		Podsumowanie wyników			Waga punktu końcowego				
Punkt końcowy (liczba badań)	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej		Liczba pacjentów	Wyniki (95%CI) p-value	Jakość dowodów ogółem	
Nasilenie depresji wg skali MADRS (1)	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślepią próbą	Umiarkowana (brak opisu metody randomizacji i metody zaslepienia)	Nie dotyczy	Bezpośrednie	125	135	MD=-0,37 (-2,68; 1,94) p=0,75	Umiarkowana	Krytyczna
Odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I (1)	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślepią próbą	Umiarkowana (brak opisu metody randomizacji i metody zaslepienia)	Nie dotyczy	Bezpośrednie	162	163	RR=0,77 (0,62; 0,97) p=0,03 RD=-0,13 (-0,23; -0,02) p=0,02	Umiarkowana	Wysoka
Nasilenie objawów choroby wg skali CGI-S (1)	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślepią próbą	Umiarkowana (brak opisu metody randomizacji i metody zaslepienia)	Nie dotyczy	Bezpośrednie	135	144	MD=0,09 (-0,24; 0,42) p=0,60	Umiarkowana	Wysoka

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

Ocena jakości dowodów naukowych		Podsumowanie wyników				Wyniki (95%CI) p-value	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
Funkty końcowe (liczba badań)	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Liczba pacjentów			
<b>Porównanie agomelatyny z sertralina</b>								
Nasilenie depresji wg skali HAM-D (1)	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą	Wysoka	Nie dotyczy	Bezpośrednie	150	156	Wysoka	Krytyczna
Odpowiedź na leczenie według skali HAM-D (1)	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą	Wysoka	Nie dotyczy	Bezpośrednie	150	156	Wysoka	Krytyczna
Remisja wg skali HAM-D (1)	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą	Wysoka	Nie dotyczy	Bezpośrednie	150	156	Wysoka	Krytyczna
Zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I (1)	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą	Wysoka	Nie dotyczy	Bezpośrednie	150	156	Wysoka	Wysoka

Ocena jakości dowodów naukowych		Podsumowanie wyników			Wyniki (95%CI) p-value	Jakość dowodów	Waga punktu końcowego		
Punkt końcowy (liczba badań)	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej				Liczba pacjentów	Komparator
Odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I (1)	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą	Wysoka	Nie dotyczy	Bezpośrednie	150	156	Wysoka	RR=1,08 (0,97; 1,21) p=0,16	Wysoka
Remisja wg skali CGI-I (1)	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą	Wysoka	Nie dotyczy	Bezpośrednie	150	156	Wysoka	RR=1,23 (0,95; 1,61) p=0,12	Wysoka
Nasilenie depresji wg skali CGI-S (1)	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą	Wysoka	Nie dotyczy	Bezpośrednie	150	157	Wysoka	MD=-1,40 (-3,73; 0,93) p=0,24	Wysoka

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

Ocena jakości dowodów naukowych		Podsumowanie wyników			Wyniki		Waga punktu końcowego		
Punkt końcowy (liczba badań)	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Liczba pacjentów	Komparator	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego	
<b>Porównanie agomelatyny z wenlafaksyną</b>									
Poprawa objawów depresji wg skali HAM-D (2)	Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, jedno podwójnie zaślepienie drugie otwarte	Umiarkowana (brak zaślepienia w badaniu Martinotti 2012)	Brak istotnej niespójności	Bezpośrednie	195	197	Nie można oszacować łącznego efektu. Średnia różnica na końcu badania Lemoine 2007 MD=-1,10 (-2,61; 0,41) p=0,15 Średnia zmian w badaniu Martinotti 2012 MD=0	Umiarkowana	Krytyczna
Odpowiedź na leczenie według skali HAM-D (1)	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą	Wysoka	Nie dotyczy	Bezpośrednie	165	167	RR = 1,08 (0,95;1,23) p=0,24	Wysoka	Krytyczna

Ocena jakości dowodów naukowych		Podsumowanie wyników			Waga punktu końcowego					
Punkt końcowy (liczba badań)	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej		Liczba pacjentów	Agonematyna	Komparator	Wyniki (95% CI) p-value	Jakość dowodów ogółem
Poprawa objawów depresji wg skali MADRS (1)	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą	Wysoka	Nie dotyczy	Bezpośrednie	137	139		MD=-0,30 (-1,55; 0,15) p=0,75	Wysoka	Krytyczna
Odpowiedź na leczenie według skali MADRS (1)	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą	Wysoka	Nie dotyczy	Bezpośrednie	137	139		RR = 1,03 (0,92;1,16) p=0,58	Wysoka	Krytyczna
Remisja wg skali MADRS (1)	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą	Wysoka	Nie dotyczy	Bezpośrednie	137	139		RR = 1,09 (0,93; 1,27) p=0,27	Wysoka	Krytyczna
Zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I (1)	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą	Wysoka	Nie dotyczy	Bezpośrednie	165	167		MD=0,00 (-0,16; 0,16) p=1,00	Wysoka	Wysoka

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

Ocena jakości dowodów naukowych		Podsumowanie wyników				Waża		
Punkt końcowy (liczba badań)	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Liczba pacjentów	Komparator	Waża punktu końcowego	
							Jakość dowodów ogólna	
<b>Porównanie agomelatyny i komparatora połączonego</b>								
Nasilenie depresji wg skali HAM-D (6)	Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, 5 z podwójnym zaślepieniem, 1 otwarte	Wysoka (większość badań wysokiej jakości)	Istotna niespójność badań ( $I^2=80\%$ ), po wykluczeniu badania CA-GO178A2303 brak niespójności ( $I^2=0\%$ )	Bezpośrednie	859	887	Umiarkowana (wyjaśniono przyczynę niejednorodności)	Krytyczna
Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D (4)	Randomizowane badania kliniczne z podwójnie ślełą próbą	Wysoka (większość badań wysokiej jakości)	Brak niespójności	Bezpośrednie	697	724	Wysoka	Krytyczna
Remisja wg skali HAM-D (4)	Randomizowane badania kliniczne z podwójnie ślełą próbą	Umiarkowana (dwa badania wysokiej jakości, i dwa badania umiarkowanej jakości - brak opisu metody randomizacji i zaślepienia)	Istotna niespójność badań ( $I^2=84\%$ ), po wykluczeniu badania CA-GO178A2303 brak niespójności ( $I^2=0\%$ )	Bezpośrednie	694	720	Wysoka	Krytyczna
							Metaanaliza 6 badań $I^2=80\%$ , badania CA-GO178A2303 MD=-1,09; (-1,90; -0,29); p=0,008;	
							RR=1,11; (1,03; 1,19) p=0,005; RD=0,07 (0,02; 0,12) p=0,005	
							Metaanaliza 6 badań $I^2=84\%$ , badania CA-GO178A2303 RR=1,14 (0,95; 1,37) p=0,16	

Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych		Podsumowanie wyników		Waga punktu końcowego				
	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej		Liczba pacjentów			
				Apometalyna	Komparator	Jakość dowodów ogółem			
Nasilenie depresji wg skali MADRS (2)	Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne z podwójnie ślepią próbą	Umiarkowana (brak brak opisu metody randomizacji w dwóch badaniach i zaślepienia w jednym badaniu)	Brak niespójności	Bezpośrednie	262	274	MD=0,3 (-1,42; 1,48) p=0,97	Umiarkowana	Krytyczna
Zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I (3)	Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne z podwójnie ślepią próbą	Wysoka	Niespójność wyników (I <sup>2</sup> =58%)	Bezpośrednie	562	580	MD=-0,15 (-0,33; 0,03) p=0,10	Umiarkowana	Wysoka
Odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I (3)	Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne z podwójnie ślepią próbą	Wysoka (większość badań wysokiej jakości)	Istotna niespójność wszystkich badań (I <sup>2</sup> =80%), po wykluczeniu badania CA-GO178A2303 brak niespójności (I <sup>2</sup> =0%)	Bezpośrednie	559	576	Metaanaliza 3 badań (I <sup>2</sup> =80%), po wykluczeniu badania CA-GO178A2303 RR=1,11 (1,03; 1,20) p=0,007 RD=0,08 (0,02; 0,14) p=0,006	Umiarkowana (wyjaśniono przyczynę niejednorodności)	Wysoka



Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników			Waga punktu końcowego		
	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Liczba pacjentów	Agomelatyna	Komparator		Jakość dowodów ogółem	
Remisja wg skali CGI-I (2)	Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne z podwójnie ślepią próbą	Wysoka	Brak niespójności	Bezpośrednie	397	413		Wysoka	RR=1,08 (0,91; 1,28) p=0,37	Wysoka
Nasilenie depresji wg skali CGI-S (3)	Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne z podwójnie ślepią próbą	Wysoka (większość badań wysokiej jakości)	Brak niespójności	Bezpośrednie	532	557		Wysoka	MD=-0,19 (-0,35; -0,03) p=0,02	Wysoka



---

## 6 WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego wykazano nieco wyższą skuteczność agomelatyny od fluoksetyny oraz zbliżoną skuteczności agomelatyny i sertraliny, paroksetyny oraz wenlafaksyny w leczeniu ostrej fazy dużych epizodów depresyjnych.

Ponadto porównania agomelatyny z paroksetyną i wenlafaksyną wykazały większą poprawę jakości snu u chorych przyjmujących agomelatynę, a porównanie z wenlafaksyną - znamienne przewagę agomelatyny pod względem poprawy zdolności odczuwania przyjemności (wpływ na anhedonię).

W porównaniu z komparatorem połączonym (leki przeciwdepresyjne obecnie refundowane z grup refundacyjnych 184.0 i 187.0, dla których istnieją dowody bezpośrednie) wykazano statystycznie istotną przewagę agomelatyny pod względem łagodzenia objawów depresji i szansy na uzyskanie odpowiedzi na leczenie oraz poprawy jakości snu. Jednakże trudno jest oszacować istotność kliniczną wykazanych różnic.

Agomelatyna charakteryzuje się odmiennym względem innych leków przeciwdepresyjnych profilem działań niepożądanych. W porównaniu z lekami z grupy SSRI i SNRI nie powoduje przyrostu masy ciała, zaburzeń seksualnych oraz, co szczególnie istotne, nagłe przerwanie leczenia agomelatyną nie wywołuje objawów odstawiennych.

## 7 ANEKS

### 7.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 23.09.2013

1.	"Depressive Disorder, Major" [MeSH]	17 145
2.	"Depressive Disorder*, Major" [tw]	17 145
3.	"depressive disorder" [MeSH]	76 597
4.	"depressive disorder*" [tw]	77 233
5.	"depression" [MeSH]	70464
6.	"depression*" [tw]	263 566
7.	"depressive" [tw]	113 611
8.	"depressed" [tw]	77037
9.	"Major Depressive Disorder 1" [Supplementary Concept]	0
10.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	347 011
11.	"agomelatine" [tw]	307
12.	"valdoxan" [tw]	22
13.	"thymanax" [tw]	2
14.	"S 20098" [Supplementary Concept]	247
15.	#11 OR #12 OR #13 OR #14	369
16.	#10 AND #15	225
17.	#16 Filters: Humans	170

**7.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych w bazie EMBASE na dzień 23.09.2013.**

1.	'Depressive Disorder, Major'/syn	49 361
2.	'Depressive Disorder, Major'/exp	32 798
3.	'depressive disorder'/syn	446 572
4.	'depressive disorder'/exp	304 223
5.	'depression'/syn	446 572
6.	'depression'/exp	304 223
7.	'depressive'	89 588
8.	'depressed'	93 722
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	504 256
10.	'agomelatine'/syn	1 033
11.	'agomelatine'/exp	992
12.	'valdoxan'/exp	992
13.	'thymanax'/exp	992
14.	'S 20098'/exp	992
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1 033
16.	#9 AND #15	758
17.	#9 AND #15 AND [humans]/lim	623
16.	#9 AND #15 AND [humans]/lim AND [embase]/lim	591

### 7.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych w bazie Cochrane na dzień 23.09.2013.

1.	MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] explode all trees	2089
2.	(Depressive Disorder*, Major):ti,ab,kw	4880
3.	MeSH descriptor [Depressive Disorder] explode all trees	6876
4.	(depressive disorder):ti,ab,kw	9398
5.	MeSH descriptor Depression explode all trees	4760
6.	(depression):ti,ab,kw	26997
7.	(depressive):ti,ab,kw	11751
8.	(depressed):ti,ab,kw	6310
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	32645
10.	(agomelatine):ti,ab,kw	90
11.	(valdoxan):ti,ab,kw	3
12.	(thymanax):ti,ab,kw	1
13.	(S 20098):ti,ab,kw	15
14.	#10 OR #11 OR #12 OR #13	99
15.	#9 AND #14	80
16.	#15 in Cochrane Reviews	1
17.	#15 in Other Reviews	2
18.	#15 in Clinical Trials	75
19.	#15 in Methods Studies	0
20.	#15 in Technology Assessments	1
21.	#15 in Economic Evaluations	1

## 7.4 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencja	Porównanie	Odszetek pacjentów, którzy nieukończyli badania, n (%)	Metoda badania	Koszt badania	Uwagi

Badanie	Randomizacja	Metoda randomizacji	Zasłepienia badania (podwojnie ślepa próba)	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jada	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

Badanie	Intervencja	Liczba pacjentów, N	Wiek (lata), średnia±SD, [zakres]	Płeć, % Mężczyźni Kobiety	Nasilenie MDI wg DSM-IV-TR, % -umiarkowane -ciężkie bez cech psychotycznych	Cechy melancholijne, %	Czas trwania MDD (lata), średnia±SD lub mediana	Liczba przebiegów epizodów depresyjnych- MDE, średnia±SD	Czas trwania aktualnego MDE (miesiące), średnia±SD lub mediana
	Wcześniejse leczenie psych- tr. p. we. %	Suma punktów w skali HAM-D, średnia±SD	Suma punktów w skali CGI-S, średnia±SD	Suma punktów w skali MADRS, średnia±SD	I-DM-IV, n (%) MDE pojedyncze MDE nawracające	Suma punktów w skali HAM-A, średnia±SD	Wynik kwestion- ariusza Pitts- burgh Sleep Quality Index, średnia±SD	Średnia w ciągu dnia, cena na skali VAS (mm), średnia±SD	Samopoczucie, ocena na skali VAS (mm), śred- nia±SD

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe



Badanie	Punkt końcowy katetyzacyjny	Interwencja 1			Interwencja 2			Istotność statystyczna
		n	N	%	n	N	%	

Badanie	Punkt końcowy klasy	Tydzień	Interwencja 1			Interwencja 2			Istotność statystyczna
			śr./m. (dni)	SD	95%CI	N	śr./m. (dni)	SD	

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja 1			Interwencja 2			Istotność statystyczna
		n	N	%	n	N	%	



## 7.5 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.<sup>2</sup>

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.

## 7.6 Lista randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego

Kod badania	Przypis	Podtyp badania*
Hale 2010	Hale A, Corral RM, Mencacci C, et al. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. <i>Int Clin Psychopharmacol</i> 2010;25:305-14.	IIA
Kasper 2010	Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk WJ, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2010;71(2):109-20.	IIA
Kennedy 2008	Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. <i>J Clin Psychopharmacol</i> . 2008;28(3):329-33.	IIA
Lemoine 2007	Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2007;68(11):1723-32.	IIA
Loo 2002	Lôo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatoninergic agonist and selective 5-HT <sub>2C</sub> antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. <i>Int Clin Psychopharmacol</i> . 2002;17(5):239-47.	IIA
Martinotti 2012	Martinotti G, Sepede G, Gambi F et al. Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: a pilot study. <i>J Clin Psychopharmacol</i> 2012;32:487-91.	IIA
Montgomery 2004	Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. <i>Int Clin Psychopharmacol</i> . 2004;19(5):271-80.	IIA
022	European Medicines Agency. CHMP Assessment report for Valdoxan. Procedure No. EMA/H/C/000915 London, 20 November 2008. Doc. Ref. EMA/655251/2008	IIA
023	European Medicines Agency. CHMP Assessment report for Valdoxan. Procedure No. EMA/H/C/000915 London, 20 November 2008. Doc. Ref. EMA/655251/2008	IIA
024	European Medicines Agency. CHMP Assessment report for Valdoxan. Procedure No. EMA/H/C/000915 London, 20 November 2008. Doc. Ref. EMA/655251/2008	IIA
CAGO178A2 303	Novartis Clinical Trial Results Database <a href="http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/product.jsp?productID=268&amp;diseaseAreaID=3">http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/product.jsp?productID=268&amp;diseaseAreaID=3</a>	IIA
**wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych, Tab. 2.		

## 7.7 Lista badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego

Kod badania	Przypis	Podtyp badania*
Fornaro 2010	Fornaro M, Prestia D, Colicchio S, Perugi G. A systematic, updated review on the antidepressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation. <i>Current Neuropharmacology</i> 2010;8:287-304.	IB
Koesters 2013	Koesters M, Guaiana G, Cipriani A, Becker T, Barbui C. Agomelatine efficacy and acceptability revisited: Systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomised trials. <i>British Journal of Psychiatry</i> 2013;203:179-87.	IA
Pompili 2013	Pompili M, Serafini G, Innamorati M et al. Agomelatine, a novel intriguing antidepressant option enhancing neuroplasticity: A critical review. <i>World Journal of Biological Psychiatry</i> 2013;14:412-31.	IB
Singh 2012	Singh SP, Singh V, Kar N. Efficacy of agomelatine in major depressive disorder: Meta-analysis and appraisal. <i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i> 2012;15:417-28.	IA
*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych, Tab. 2		

## 7.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych i wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
Agomelatine: A review of adverse effects. <i>Prescrire International</i> 2013;22:70-1.	Brak cech przeglądu systematycznego. Autorzy nie przeprowadzili wyszukiwania badań w żadnej z „ogólnych” elektronicznych bazach danych (Medline, Embase, Cochrane Library)
Carney RM, Shelton RC. Agomelatine for the treatment of major depressive disorder. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> 2011;12:2411-19.	Autorzy przeszukali wyłącznie PubMed; ryzyko nieuwzględnienia w analizie istotnych badań klinicznych.
Demyttenaere K, Corruble E, Hale A, Quera-Salva MA, Picarel-Blanchot F, Kasper S. A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatine versus escitalopram, fluoxetine, and sertraline. <i>CNS Spectr</i> 2013;18:163-70.	Brak cech przeglądu systematycznego. Autorzy nie przeprowadzili wyszukiwania badań w żadnej z „ogólnych” elektronicznych bazach danych (Medline, Embase, Cochrane Library).
Demyttenaere K, Picarel-Blanchot F. A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: Agomelatine versus three SSRIs. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2012;22 SUPPL. 2:S261.	Abstrakt konferencyjny do analizy Demyttenaere 2013, która nie zawiera cech przeglądu systematycznego.
Dolder CR, Nelson M, Snider M. Agomelatine treatment of major depressive disorder. <i>Ann Pharmacother</i> 2008;42:1822-31.	Autorzy przeszukali wyłącznie jedną elektroniczną bazę danych - Medline; ryzyko nieuwzględnienia w analizie istotnych badań klinicznych.
Eser D, Baghai TC, Moller H-J. Agomelatine: The evidence for its place in the treatment of depression. <i>Core Evidence</i> 2009;4:171-9.	Autorzy przeszukali wyłącznie PubMed; ryzyko nieuwzględnienia w analizie istotnych badań klinicznych.
Fornaro M. A systematic review on agomelatine. <i>Italian Journal of Psychopathology</i> 2009;15:302-9.	Artykuł napisany w języku włoskim. Przegląd zawiera limit językowy do publikacji napisanych w języku: polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.
Green B. Focus on agomelatine. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2011;27(4):745-9.	Brak cech przeglądu systematycznego. Autor nie przedstawia m.in. wyników wyszukiwania przeprowadzonego w bazach Medline i PsycInfo.
Hale A, Corral R, Mencacci O, Ruiz JS, Albarransevero C, Gentil V. Superior antidepressant efficacy of agomelatine vs fluoxetine in severe major depressive disorder patients: A randomised, double-blind study. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2009;19 SUPPL. 3:S418-9.	Abstrakt konferencyjny z badania klinicznego Hale 2010.

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
Howland RH. A benefit-risk assessment of agomelatine in the treatment of major depression. <i>Drug Safety</i> 2011;34:709-31.	Brak cech przeglądu systematycznego. Proces wyszukiwania badań, ekstrakcji oraz analizy danych został przeprowadzony przez jednego autora.
Howland RH. Critical appraisal and update on the clinical utility of agomelatine, a melatonergic agonist, for the treatment of major depressive disease in adults. <i>Neuropsychiatric Disease and Treatment</i> 2009;5:563-76.	Krytyczna ocena badań przeprowadzona przez jednego autora i zaktualizowana w roku 2011 (Howland 2011).
Karaïskos D, Tzavellas E, Ilias I, Liappas I, Paparrigopoulos T. Agomelatine and sertraline for the treatment of depression in type 2 diabetes mellitus. <i>International Journal of Clinical Practice</i> 2013;67:257-60.	Kryteria włączenia nie zawężają populacji do pacjentów z dużą depresją; początkowe wyniki w skali HDRS i HARS również wskazują na włączenie do badania pacjentów z różnymi typami zaburzeń depresyjnych.
Kasper S, Corruble E, Hale A, Lemoine P, Montgomery SA, Quera-Salva M-A. Antidepressant efficacy of agomelatine versus SSRI/SNRI: Results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control. <i>International Clinical Psychopharmacology</i> 2013;28:12-9.	Brak cech przeglądu systematycznego. Autorzy nie przeprowadzili wyszukiwania badań w żadnej z „ogólnych” elektronicznych bazach danych (Medline, Embase, Cochrane Library).
Kasper S, Hale A, Lemoine P. Superior efficacy results of agomelatine versus main current SSRI/SNRI antidepressants in a pooled-analysis. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2009;19 SUPPL. 3:S412-3.	Abstrakt konferencyjny do publikacji Kasper 2013.
Loo H, D'haenen H, Hale A. A double-blind trial of s-20098 in patients with major depressive or bipolar ii disorders: dose-ranging study. <i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i> 2002;5:146.	Abstrakt konferencyjny z badania klinicznego Loo 2002.
Loo H, D'haenen H, Hale A. S-20098 in patients with major depressive or bipolar ii disorders: efficacy in severely depressed patients. <i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i> 2002;5:145.	Abstrakt konferencyjny z badania klinicznego Loo 2002.
Loo H, D'haenen H, Hale A. S-20098 in patients with major depressive or bipolar ii disorders: effect on individual depressive symptoms. <i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i> 2002;5:146.	Abstrakt konferencyjny z badania klinicznego Loo 2002.
Messer T, Schnitker J, Friede M. Metaanalyse Placebo-kontrollierter klinischer Prufungen mit Escitalopram und Agomelatine. [Meta-analysis of placebo-controlled clinical trials with escitalopram and agomelatine] <i>Psychopharmakotherapie</i> 2012; 19(1): 18-24.	Brak cech przeglądu systematycznego. Autorzy nie przeprowadzili wyszukiwania badań w żadnej z „ogólnych” elektronicznych bazach danych (Medline, Embase, Cochrane Library).



Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
Stein DJ, Castle DJ, Kennedy SH. Efficacy of the antidepressant agomelatine for the anxiety symptoms of depression in patients with major depressive disorder. <i>Australian and New Zealand Journal of Psychiatry</i> 2012;46 SUPPL. 1:31-2	Abstrakt konferencyjny do publikacji Stein 2013.
Stein DJ, Kennedy SH. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine for anxiety symptoms within depression. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2011;21 SUPPL. 3:S383.	Abstrakt konferencyjny do publikacji Stein 2013.
Stein DJ, Picarel-Blanchot F, Kennedy SH. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine for anxiety symptoms in major depression. <i>Human Psychopharmacology</i> 2013;28:151-9.	Brak cech przeglądu systematycznego. Autorzy nie przeprowadzili wyszukiwania badań w żadnej z „ogólnych” elektronicznych bazach danych (Medline, Embase, Cochrane Library).
Vasile D, Vasiliu O, Vasile ML, Terpan M, Ojog DG. Agomelatine versus selective serotoninergic reuptake inhibitors in major depressive disorder and comorbid diabetes mellitus. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2011;21 SUPPL. 3:S383-4.	Abstrakt konferencyjny (brak oddzielnych danych dla grupy fluoksetyny i sertraliny).

## 7.9 Badania kliniczne w toku dotyczące agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych (opracowanie własne na podstawie baz danych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com)

<i>Tytuł badania:</i>	Cardiovascular Effects of Agomelatine and Escitalopram in Patients With Major Depressive Disorder
<i>Nr ident.:</i>	NCT01483053
<i>Źródło:</i>	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01483053?term=agomelatine&amp;rank=4">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01483053?term=agomelatine&amp;rank=4</a>
<i>Sponsor:</i>	Baker IDI Heart and Diabetes Institute
<i>Interwencje:</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• agomelatyna (Valdoxan)</li><li>• escitalopram (Lexapro)</li></ul>
<i>Wskazanie:</i>	Depresja typu MDD Choroba niedokrwienna serca Zaburzenia sercowo-naczyniowe
<i>Początek badania:</i>	wrzesień 2012

## 7.10 Zestawienie i krytyczna ocena badań klinicznych włączonych do analizy

Badanie	Hale 2010								
<b>Metodyka</b>	<p>Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</p> <p>Typ analizy: ITT/ACA</p> <p>Okres trwania badania: 8 tygodni</p> <p>Utrata pacjentów z badania: 11,9% (Agomelatyna), 18,6% (Fluoksetyna)</p>								
<b>Populacja</b>	<p><b>Liczba ośrodków:</b> 41 (Argentyna, Brazylia, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania)</p> <p><b>Liczba pacjentów zrandomizowanych:</b> 515</p> <p><b>Płeć męska (%):</b> 23 (Agomelatyna), 21,7 (Fluoksetyna)</p> <p><b>Wiek (lata):</b> 41,8 (Agomelatyna), 42,7 (Fluoksetyna)</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 65 lat; spełnione kryteria DSM-IV-TR dla ciężkiego epizodu depresji typu MDD potwierdzonej kwestionariuszem MINI; wynik wg skali HAM-D<sub>17</sub> ≥ 25; wynik wg skali GSI-S ≥ 4; wystąpienie co najmniej 7 spośród objawów od A1 do A9 z kryteriów diagnostycznych dla depresji typu MDD (związanych z funkcjonowaniem zawodowym, codzienną aktywnością społeczną lub relacjami z innymi ludźmi) podczas epizodu depresyjnego (pojedynczy lub nawracający) trwającego co najmniej 4 tygodnie.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> epizod depresyjny z cechami sezonowości, z cechami psychiatrycznymi lub występujący po porodzie; zamiary samobójcze i/lub tendencje samobójcze podczas trwającego epizodu (ocena 4 w 3 punkcie skali HAM-D<sub>17</sub> lub opinia badacza); choroba afektywna dwubiegunowa; objawy niepokoju takie jak napad paniki, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, stres pourazowy, nadużywanie lub uzależnienie od narkotyków; terapia elektrowstrząsami lub psychoterapia na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania, terapia światłem na 2 tygodnie przed badaniem; brak odpowiedzi na standardowe dawki dwóch różnych leków antydepresyjnych (w tym fluoksetyny) przez co najmniej 4 tygodnie, podczas trwającego i wcześniejszych epizodów choroby,</p>								
<b>Interwencje</b>	<p>Agomelatyna 25-50 mg/d (252)</p> <p>Fluoksetyna 20-40 mg/d (263)</p>								
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa wg skali HAM-D<sub>17</sub>,</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub>,</li> <li>• ocena w skali CGI-S i CGI-I,</li> <li>• ocena snu (punkty dotyczące snu w skali HAM-D),</li> <li>• ocena lęku (całkowity wynik w skali HAM-A, wynik psychiczny i wynik objawowy)</li> </ul>								
<b>Ocena jakości (critical appraisal)</b>	<table> <tr> <td>Opis jako badanie randomizowane:</td> <td>Tak</td> </tr> <tr> <td>Dokładny opis randomizacji:</td> <td>Tak</td> </tr> <tr> <td>Podwójnie zaślepienie:</td> <td>Tak</td> </tr> <tr> <td>Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:</td> <td>Tak</td> </tr> </table>	Opis jako badanie randomizowane:	Tak	Dokładny opis randomizacji:	Tak	Podwójnie zaślepienie:	Tak	Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak
Opis jako badanie randomizowane:	Tak								
Dokładny opis randomizacji:	Tak								
Podwójnie zaślepienie:	Tak								
Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak								



Badanie	Kasper 2010	
<b>Metodyka</b>	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby Typ analizy: ITT/ACA Okres trwania badania: 6 tygodni Utrata pacjentów z badania: 14% (Agomelatyna), 19% (Sertralina)	
<b>Populacja</b>	<p><b>Liczba ośrodków:</b> 45 (Austria, Francja, Niemcy, Włochy, Polska, Hiszpania)</p> <p><b>Liczba pacjentów zrandomizowanych:</b> 313</p> <p><b>Płeć męska (%):</b> 26,6 (Agomelatyna), 32,1 (Sertralina)</p> <p><b>Wiek (lata):</b> 43,3 (Agomelatyna), 44,6 (Sertralina)</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 65 lat, - spełnione kryteria DSM-IV-TR dla depresji typu MDD (epizod pojedynczy lub nawracający) potwierdzonej kwestionariuszem MINI trwającej co najmniej 4 tygodnie; nasilenie depresji umiarkowane do ciężkiego; wynik wg skali HAM-D <math>\geq 22</math>; suma podpunkty 5 (bezsenność: środek nocy) i 6 (bezsenność: wczesne godziny poranne) skali HDRS musiała wynosić co najmniej 3 punkty.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> epizod depresyjny z cechami sezonowości, cechami psychotycznymi i katatonicznymi, depresja poporodowa; wysokie ryzyko samobójstwa lub próby samobójcze w przeciągu 6 miesięcy przed kwalifikacją (wynik punktu 3 w skali HDRS powyżej 2); choroba afektywna dwubiegunowa; zaburzenia lękowe takie jak: lęk napadowy, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, zespół stresu pourazowego lub ostrego stresu.</p>	
<b>Interwencje</b>	Agomelatyna 25-50 mg/d (154) Sertralina 50-100 mg/d (159)	
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa aktywności i spoczynku w trakcie rytmu dobowego rejestrowanych za pomocą aktygrafu: a) zmiana parametrów rytmu dobowego uzyskanych z zapisu aktygraficznego oszacowana za pomocą Non-Parametric Circadian Rhythms Analysis (NPCRA); b) obiektywna ocena snu przeprowadzona na podstawie zapisu aktygraficznego: efektywność snu, latencja snu, średnia długość czasu przebudzeń podczas snu;</li> <li>• subiektywna ocena snu przeprowadzona za pomocą kwestionariuszem LSEQ;</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg skali HDRS (HAM-D<sub>17</sub>) (definiowana jako co najmniej 50-procentowy spadek wyniku w porównaniu z wartością wyjściową);</li> <li>• ocena lęku wg skali HARS;</li> <li>• poprawa stanu pacjenta wg skali CGI-I.</li> </ul>	
<b>Ocena jakości (critical appraisal)</b>	Opis jako badanie randomizowane:	Tak
	Dokładny opis randomizacji:	Tak
	Podwójnie zaślepienie:	Tak
	Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak

Badanie		Kennedy 2008	
<b>Metodyka</b>	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby Typ analizy: ITT/ACA Okres trwania badania: 12 tygodni Utrata pacjentów z badania: 2,2% (Agomelatyna), 8,6% (Wenlafaksyna)		
<b>Populacja</b>	<b>Liczba ośrodków:</b> 43 (Kanada, Francja, Wielka Brytania) <b>Liczba pacjentów zrandomizowanych:</b> 277 <b>Płeć męska (%):</b> 28 <b>Wiek (lata):</b> 40,9 <b>Kryteria włączenia:</b> spełnione kryteria DSM-IV-TR dla depresji typu MDD; nie mniej niż 20 punktów w skali MADRS; zaprzestanie leczenia lekami antydepresyjnymi na min. 7 dni przed badaniem; aktywność seksualna w czasie 2 tygodni przed badaniem. <b>Kryteria wykluczenia:</b> zaburzenia Osi I, włączając aktualne zaburzenia lękowe; MDD z cechami psychotycznymi lub katatonicznymi; choroba afektywna dwubiegunowa; depresja poporodowa; dowody czynnych myśli samobójczych lub próby samobójcze w ciągu ostatnich 6 miesięcy; brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie zgodne z protokołem badania.		
<b>Interwencje</b>	Agomelatyna 50 mg/d (137) Wenlafaksyna 75-150 mg/d (140)		
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek chorych w grupie aktywnych seksualnie pacjentów ze zmniejszeniem objawów depresji (SA-R), u których doszło do spadku o co najmniej 1 punkt w skali oceny funkcji seksualnych (Sex FX Scale);</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg skali MADRS (definiowana jako zmniejszenie wyniku o co najmniej 50% w porównaniu z wartością w momencie kwalifikacji do leczenia);</li> <li>• remisja w skali MADRS (definiowana jako wynik nie większy niż 12);</li> <li>• ogólna ocena kliniczna wg skal CGI-S i CGI-I;</li> <li>• bezpieczeństwo terapii (spontanicznie zgłaszane działania niepożądane).</li> </ul>		
<b>Ocena jakości (critical appraisal)</b>	Opis jako badanie randomizowane:	Tak	
	Dokładny opis randomizacji:	Nie	
	Podwójnie zaślepienie:	Tak	
	Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak	

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

Badanie	Lemoine 2007	
<b>Metodyka</b>	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby Typ analizy: ITT Okres trwania badania: 6 tygodni Utrata pacjentów z badania: 9% (Agomelatyna), 22% (Wenlafaksyna)	
<b>Populacja</b>	<p><b>Liczba ośrodków:</b> 56 (Francja, Hiszpania)</p> <p><b>Liczba pacjentów zrandomizowanych:</b> 332</p> <p><b>Płeć męska (%):</b> 24,8 (Agomelatyna), 32,9 (Wenlafaksyna)</p> <p><b>Wiek (lata):</b> 40,7 (Agomelatyna), 39,6 (Wenlafaksyna)</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 65 lat; spełnione kryteria DSM-IV dla depresji typu MDD (epizod pojedynczy lub nawracający) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu; suma punktów w skali HAM-D <math>\geq</math> 20; brak objawów psychotycznych i katatonicznych;</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> duże ryzyko popełnienia samobójstwa lub próby samobójcze w ciągu ostatnich 6 miesięcy; choroba afektywna dwubiegunowa; zaburzenia lękowe takie jak: lęk napadowy, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, zespół stresu pourazowego lub ostrego stresu; nadużywania narkotyków lub uzależnienie od narkotyków; depresja oporna na działanie leków przeciwdepresyjnych; elektrowstrząsy (ETC) w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub terapia tradycyjna w ciągu ostatniego miesiąca; kliniczne zaburzenia snu (zatykający bezdech senny, zespół niespokojnych nóg); zaburzenia neuroleptyczne (otępienie, drgawki, udar).</p>	
<b>Interwencje</b>	Agomelatyna 25-50 mg/d (165) Wenlafaksyna 75-150 mg/d (167)	
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość zasypiania oceniana pomocą kwestionariusza Leeds (LSEQ),</li> <li>• subiektywna ocena jakości snu przeprowadzona za pomocą kwestionariusza LSEQ i Pittsburgh Sleep Quality Index questionnaire;</li> <li>• ocena senności w ciągu dnia i dobrego samopoczucia przeprowadzona za pomocą skali VAS;</li> <li>• ogólna ocena kliniczna (skale CGI-S i CGI-I);</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D;</li> <li>• bezpieczeństwo terapii (spontanicznie zgłaszane działania niepożądane).</li> </ul>	
<b>Ocena jakości (critical appraisal)</b>	Opis jako badanie randomizowane: Dokładny opis randomizacji: Podwójnie zaślepienie: Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak Tak Tak Tak

Badanie		Loo 2002	
<b>Metodyka</b>	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby Typ analizy: ITT/ACA Okres trwania badania: 8 tygodni Utrata pacjentów z leczenia: 19% (Agomelatyna 1mg/d), 31% (Agomelatyna 5 mg/d), 23% (Agomelatyna 25 mg/d), 23% (Paroksetyna), 25% (Placebo)		
<b>Populacja</b>	<b>Liczba ośrodków:</b> 102 (Belgia, Francja, Wielka Brytania) <b>Liczba pacjentów zrandomizowanych:</b> 711 <b>Płeć męska (%):</b> 33,5 <b>Wiek (lata):</b> 42,3 <b>Kryteria włączenia:</b> wiek od 18 do 65 lat; spełnione kryteria diagnostyczne DSM-IV dla depresji typu MDD (epizod pojedynczy lub nawracający) i choroby afektywnej dwubiegunowej typu II w fazie depresji; brak cech sezonowości depresji; nie mniej niż 22 punkty w skali HAM-D <sub>17</sub> ; <b>Kryteria wykluczenia:</b> redukcja o 20% wyniku w skali HAM-D <sub>17</sub> po tygodniowym przyjmowaniu placebo; ciężkie nieustabilizowane choroby lub choroby mogące wpływać na ocenę badania lub rytm dobowy; leczenie innymi lekami psychotropowymi (za wyjątkiem benzodiazepin w ograniczonych dawkach); przyjmowanie leków mogących wpływać na ocenę badania (wpływ na rytm dobowy i nastrój, m.in. $\alpha$ - i $\beta$ -blokerzy).		
<b>Interwencje</b>	Agomelatyna 1 mg/d (141), Agomelatyna 5 mg/d (147), Agomelatyna 25 mg/d (137) Paroksetyna 20 mg/d (147) Placebo (139)		
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa wg skali HAM-D<sub>17</sub>;</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub>;</li> <li>• czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• remisja wg skali HAM-D<sub>17</sub>;</li> <li>• poprawa wg skali MADRS, HAM-A oraz skal CGI,;</li> <li>• bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>		
<b>Ocena jakości (critical appraisal)</b>	Opis jako badanie randomizowane:	Tak	
	Dokładny opis randomizacji:	Nie	
	Podwójnie zaślepienie:	Tak	
	Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak	

Badanie		Martinotti 2012	
<b>Metodyka</b>	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą otwartą Typ analizy: ITT/ACA Okres trwania badania: 8 tygodni Utrata pacjentów z badania: 10% (Agomelatyna), 30% (Wenlafaksyna)		
<b>Populacja</b>	<b>Liczba ośrodków:</b> 2 (Włochy) <b>Liczba pacjentów zrandomizowanych:</b> 60 <b>Płeć męska (%):</b> 39 <b>Wiek (lata):</b> 40,2±9,4 <b>Kryteria włączenia:</b> wiek od 18 do 60 lat; spełnione kryteria diagnostyczne DSM-IV dla depresji typu MDD. <b>Kryteria wykluczenia:</b> stan medyczny pacjenta, który mógłby zakłócić ocenę terapii lub być niebezpieczny dla pacjenta (marskość wątroby, niewydolność nerek, niestabilne nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, cukrzyca, drgawki); w wywiadzie choroba afektywna dwubiegunowa, schizofrenia, zaburzenia schizofektywne, zaburzenia jedzenia, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, uzależnienie; stosowanie innych leków przeciwdepresyjnych.		
<b>Interwencje</b>	Agomelatyna 25-50 mg/d (N=30) Wenlafaksyna XR 75-150 mg/d (N=30)		
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa anhedonii oceniona skalą SHAPS;</li> <li>• ogólna ocena kliniczna wg skali CGI;</li> <li>• ocena depresji wg skali HAM-D;</li> <li>• ocena lęku wg skali HAM-A;</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>		
<b>Ocena jakości (critical appraisal)</b>	Opis jako badanie randomizowane:	Tak	
	Dokładny opis randomizacji:	Tak	
	Podwójnie zaślepienie:	Nie	
	Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak	



Badanie	
Montgomery 2004	
<b>Metodyka</b>	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby Typ analizy: ITT Okres trwania badania: 12 tygodni Utrata pacjentów z badania: 1,6% (Agomelatyna/Agomelatyna)
<b>Populacja</b>	<b>Liczba ośrodków:</b> bd (Francja, Wielka Brytania, Australia, Kanada) <b>Liczba pacjentów zrandomizowanych:</b> 192 <b>Płeć męska (%):</b> 30 (Agomelatyna), 35 (Paroksetyna) <b>Wiek (lata):</b> 42,6 (Agomelatyna), 42,5 (Paroksetyna) <b>Kryteria włączenia do pierwszej fazy:</b> wiek powyżej 18 lat; spełnione kryteria DMS-IV dla depresji typu MDD (pojedynczy lub nawracający epizod) potwierdzonej kwestionariuszem MINI; od 18 do 27 punktów w skali MADRS ; <b>Kryteria włączenia do drugiej fazy:</b> nie więcej niż 12 punktów w skali MADRS w 8., 10. lub 12. tygodniu badania <b>Kryteria wykluczenia:</b> zaburzenia Osi I lub II wg DSM-IV; występowanie ciężkich lub niestabilizowanych chorób mogących wpływać na przeprowadzenie badania.
<b>Interwencje</b>	Agomelatyna/Agomelatyna 25 mg/d (61), Agomelatyna 25 mg/d /Placebo (27) Paroksetyna/Paroksetyna 20 mg/d (61), Paroksetyna 20 mg/d /Placebo (43)
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• liczba objawów odstawiennych w pierwszym i drugim tygodniu po zaprzestaniu leczenia antydepresyjnego wg Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS);</li><li>• ocena depresji wg skali MADRS;</li><li>• ocena leku wg skali HAM-A;</li><li>• ogólna ocena kliniczna wg skali CGI;</li><li>• bezpieczeństwo terapii (spontanicznie zgłaszane działania niepożądane)</li></ul>
<b>Ocena jakości (critical appraisal)</b>	Opis jako badanie randomizowane: Tak Dokładny opis randomizacji: Tak Podwójnie zaślepienie: Tak Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych: Tak

Badanie		022
<b>Metodyka</b>	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby Typ analizy: ITT/ACA Okres trwania badania - 6 tygodni Utrata pacjentów z badania: 16,5% (Agomelatyna), 14% (Fluoksetyna), 27% (Placebo)	
<b>Populacja</b>	<b>Liczba ośrodków:</b> 74 <b>Liczba pacjentów zrandomizowanych:</b> 419 <b>Płeć męska (%):</b> 31 <b>Wiek (lata):</b> 42,5 <b>Kryteria włączenia:</b> kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 59 lat; spełnione kryteria diagnostyczne DSM-IV dla depresji typu MDD (pojedynczy lub nawracający epizod); brak cech psychotycznych i atypowych depresji; wynik wg skali HAM-D $\geq$ 22; w momencie włączenia do badania wynik w skali HAM-D nie mógł zmniejszyć się o więcej niż 20% , w porównaniu z wynikiem pierwszej oceny pacjenta; wynik wg skali GSI-S $\geq$ 4. <b>Kryteria wykluczenia:</b> bd	
<b>Interwencje</b>	Agomelatyna 25 mg/d (133) Fluoksetyna 20 mg/d (137) Placebo (149)	
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena objawów depresji wg skali HAM-D;</li> <li>• poprawa stanu pacjenta wg skal CGI;</li> <li>• poprawa objawów choroby wg skali MADRS;</li> <li>• ocena lęku wg skali HAM-A;</li> <li>• jakość snu wg kwestionariusza LSEQ.</li> </ul>	
<b>Ocena jakości (critical appraisal)</b>	Opis jako badanie randomizowane:	Tak
	Dokładny opis randomizacji:	Tak
	Podwójnie zaślepione:	Tak
	Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak



Badanie		023
<b>Metodyka</b>	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby Typ analizy: ITT/ACA Okres trwania badania - 6 tygodni Utrata pacjentów z badania: 16% (Agomelatyna), 16% (Paroksetyna), 16% (Placebo)	
<b>Populacja</b>	<b>Liczba ośrodków:</b> 45 w 10-ciu krajach <b>Liczba pacjentów zrandomizowanych:</b> 417 <b>Płeć męska (%):</b> 25,4 <b>Wiek (lata):</b> 40,9 <b>Kryteria włączenia:</b> kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 59 lat; spełnione kryteria diagnostyczne DSM-IV dla depresji typu MDD (pojedynczy lub nawracający epizod); brak cech psychotycznych i atypowych depresji; wynik wg skali HAM-D $\geq$ 22; brak lub występowanie cech sezonowych depresji. <b>Kryteria wykluczenia:</b> bd	
<b>Interwencje</b>	Agomelatyna 25 mg/d (142) Paroksetyna 20 mg/d (138) Placebo (137)	
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ocena objawów depresji wg skali HAM-D;</li><li>• poprawa stanu pacjenta wg skal CGI;</li><li>• poprawa objawów choroby wg skali MADRS;</li><li>• ocena lęku wg skali HAM-A;</li><li>• jakość snu wg kwestionariusza LSEQ.</li></ul>	
<b>Ocena jakości (critical appraisal)</b>	Opis jako badanie randomizowane:	Tak
	Dokładny opis randomizacji:	Tak
	Podwójnie zaślepione:	Tak
	Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak



Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna.

Badanie		024
<b>Metodyka</b>	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby Typ analizy: ITT/ACA Okres trwania badania: 6 tygodni Utrata pacjentów z badania: 27% (Agomelatyna 25 mg/d), 34% (Agomelatyna 50 mg/d), 22% (Fluoksetyna), 27% (Placebo)	
<b>Populacja</b>	<b>Liczba ośrodków:</b> 75 w 7-miu krajach <b>Liczba pacjentów zrandomizowanych:</b> 607 <b>Płeć męska (%):</b> 27,5 <b>Wiek (lata):</b> 40,9 <b>Kryteria włączenia:</b> kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 59 lat; spełnione kryteria diagnostyczne DSM-IV dla depresji typu MDD (pojedynczy lub nawracający epizod); brak cech psychotycznych i atypowych depresji; wynik wg skali HAM-D $\geq$ 22. <b>Kryteria wykluczenia:</b> bd	
<b>Interwencje</b>	Agomelatyna 25 mg/d (150) Agomelatyna 50 mg/d (151) Fluoksetyna (148) Placebo (158)	
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena objawów depresji wg skali HAM-D;</li> <li>• poprawa stanu pacjenta wg skal CGI;</li> <li>• poprawa objawów choroby wg skali MADRS;</li> <li>• ocena lęku wg skali HAM-A;</li> <li>• jakość snu wg kwestionariusza LSEQ.</li> </ul>	
<b>Ocena jakości (critical appraisal)</b>	Opis jako badanie randomizowane: Dokładny opis randomizacji: Podwójnie zaślepienie: Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak Tak Tak Tak



Badanie		CAGO178A2303
<b>Metodyka</b>	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby Typ analizy: ITT Okres trwania badania: 8 tygodni Utrata pacjentów z badania: 21,3% (Agomelatyna), 22,6% (Paroksetyna), 24,7% (Placebo)	
<b>Populacja</b>	<b>Liczba ośrodków:</b> 51 USA <b>Liczba pacjentów zrandomizowanych:</b> 503 <b>Płeć męska (%):</b> 37,6 <b>Wiek (lata):</b> 42,9±12,53 <b>Kryteria włączenia:</b> kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 70 lat; spełnione kryteria diagnostyczne DSM-IV dla depresji typu MDD (pojedynczy lub nawracający epizod); wynik wg skali HAM-D $\geq$ 22. <b>Kryteria wykluczenia:</b> brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie paroksetyną; wcześniejsza terapia agomelatyną; w wywiadzie choroba afektywna dwubiegunkowa (typ I lub II), schizofrenia, zaburzenia schizoafektywne, psychozy, zaburzenia odżywiania, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, inne zaburzenia Osi I DSM-IV, stosowanie innych leków przeciwdepresyjnych.	
<b>Interwencje</b>	Agomelatyna 25-50 mg/d (169) Paroksetyna (168) Placebo (166)	
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ocena objawów depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub>;</li><li>• ocena funkcji seksualnych wg skali ASEX</li><li>• poprawa stanu pacjenta wg skali CGI-I (wynik 1 lub 2);</li><li>• odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D<sub>17</sub> (wynik równy 7);</li><li>• ocena objawów depresji i lęku w skali HAD.</li></ul>	
<b>Ocena jakości (critical appraisal)</b>	Opis jako badanie randomizowane: Dokładny opis randomizacji: Podwójnie zaślepienie: Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak Nie Tak Tak

## 7.11 Skale wykorzystane w ocenie stanu pacjenta w odnalezionych badaniach pierwotnych

### 7.11.1 Skala oceny depresji Hamiltona (HAM-D)<sup>35</sup>

Skala oceny depresji Hamiltona (HAM-D) jest najczęściej stosowaną skalą w ocenie zaburzeń depresyjnych w psychiatrii ogólnej. Pierwotna wersja kwestionariusza zawiera 21 punktów, jednakże ostatnie cztery punkty nie mierzą nasilenia depresji, więc często stosuje się jego skróconą 17-punktową wersję (HDRS-17; HAM-D<sub>17</sub>). Każdy z punktów jest oceniany w skali od 0 do 4. W przypadku skali 17-punktowej: wynik 0-7 świadczy o braku zaburzeń depresyjnych, wynik 8-12 o łagodnej depresji, wynik 13-17 oznacza depresję o nasileniu umiarkowanym, 18-29 ciężką depresję, 30-52 bardzo ciężką depresję. Wyższy wynik w skali HAM-D oznacza większe nasilenie objawów depresji.

Skala Hamiltona jest skalą dobrze i wielokrotnie zwalidowaną, zarówno pod kątem trafności (ang. *validity*),<sup>36,37,38,39,40,41,42</sup> rzetelności wewnętrznej (ang. *internal consistency reliability*),<sup>38,39,43,44</sup> jak i powtarzalności (ang. *test-retest reliability, reproductibility*).<sup>45</sup>

Brak jest konsensusu w sprawie minimalnej, klinicznie istotnej różnicy między grupami w skali HAM-D<sub>17</sub>. W publikacji z badania klinicznego agomelatyny zaznaczono, że różnica 3 punktów między grupami w skali HDRS jest prawdopodobnie mało istotna klinicznie.<sup>46</sup> W innych publikacjach stwierdzono natomiast, że różnica 2 punktów w powyższej skali jest wystarczająca do określenia istotności klinicznej.<sup>47,48</sup>

### Kwestionariusz oceny nasilenia depresji Hamiltona (skala HAM-D<sub>17</sub>)<sup>49</sup>

#### 1. Nastrój depresyjny


- 0 = Nie stwierdza się
- 1 = Ujawniany przez pacjenta dopiero po zapytaniu
- 2 = Ujawnia depresję spontanicznie
- 3 = Stwierdza się niewerbalne przejawy depresji (wyraz twarzy, głos, płacz)
- 4 = Depresja stanowi jedyny typ nastroju ujawniany drogą werbalną i niewerbalną

#### 2. Poczucie winy

- 0 = Nie stwierdza się
- 1 = Poczucie sprawienia zawodu innym, wymówki wobec siebie
- 2 = Rozważania o winie, błędach popełnionych w przeszłości
- 3 = Przekonanie, że obecna choroba jest karą, urojenie winy
- 4 = Omamy słuchowe o treści oskarżającej pacjenta, denuncjującej

#### 3. Zniechęcenie do życia, myśli, tendencje samobójcze

- 0 = Nie stwierdza się
- 1 = Poczucie, że nie warto żyć

- 
- 
- 2 = *Pragnienie (życzenie) śmierci, np. drogą naturalną*
  - 3 = *Myśli o samobójstwie, zamiary*
  - 4 = *Próby samobójcze (brać pod uwagę jedynie poważne)*

#### 4. Zaburzenia zasypiania

- 0 = *Nie stwierdza się*
- 1 = *Sporadyczne trudności z zasypianiem (oczekiwanie na sen ponad 0,5 godziny)*
- 2 = *Częste, znaczne trudności z zasypianiem*

#### 5. Sen płytki, przerywany

- 0 = *Nie stwierdza się*
- 1 = *Płytki, niespokojny sen*
- 2 = *Budzenie się w nocy; opuszczanie łóżka (nie oceniać budzenia się w związku z potrzebami fizjologicznymi)*

#### 6. Wczesne budzenie się

- 0 = *Nie stwierdza się*
- 1 = *Budzenie się nad ranem i ponowne zasypianie*
- 2 = *Budzenie się zbyt wczesne z niemożnością ponownego usnięcia*

#### 7. Aktywność złożona, praca

- 0 = *Nie stwierdza się zaburzeń aktywności*
- 1 = *Poczucie obniżonej wydolności, niechęć do podejmowania aktywności złożonej*
- 2 = *Utrata zainteresowań i chęci do działania, wykonywania pracy; hobby*
- 3 = *Zmniejszenie liczby godzin przeznaczonych na aktywność złożoną (praca, rozrywki, hobby); w szpitalu: gdy pacjent zajmuje się aktywnością złożoną poniżej 3 godzin dziennie*
- 4 = *Niezdolność do pracy, przerwa pracy, w oddziale brak przejawów spontanicznej aktywności.*

#### 8. Spowolnienie, zahamowanie

(myślenia, mowy, upośledzenie koncentracji uwagi, obniżenie aktywności ruchowej w czasie badania)

- 0 = *Nie stwierdza się*
- 1 = *Nieznaczone*
- 2 = *Wyraźne spowolnienie*
- 3 = *Na skutek zahamowania – trudności w przeprowadzeniu badania*
- 4 = *Ośłupienie*

#### 9. Niepokój, podniecenie ruchowe

- 0 = *Nie stwierdza się*
- 1 = *Zaznaczony niepokój manipulacyjny*
- 2 = *Wyraźny niepokój manipulacyjny; przebieranie palcami, bawienie się włosami*

3 = *Niepokój ruchowy; niemożność przebywania w jednym miejscu*

4 = *Podniecenie ruchowe, wykręcanie rąk, obgryzanie paznokci, wrywanie włosów, przygryzanie warg*

**10. Lęk - objawy depresyjne**

0 = *Nie stwierdza się*

1 = *Subiektywne: napięcie, rozdrażnienie*

2 = *Martwienie się drobiazgami*

3 = *Cechy lęku w wyrazie twarzy i w wypowiedziach*

4 = *Lęk i obawy ujawniane spontanicznie przez pacjenta*

**11. Lęk - objawy somatyczne**

(oceniać: suchość w jamie ustnej, biegunki, wzdęcia, palpacje, objawy hiperwentylacji, pocenie się, częste oddawanie moczu, zawroty głowy, nieostre widzenie)

0 = *Nie stwierdza się*

1 = *Łagodnie (nieznacznie) nasilone*

2 = *Umiarkowanie nasilone*

3 = *Znaczne (ciężkie) nasilenie*

4 = *Nasilenie bardzo duże, dominuje*

**12. Przewód pokarmowy, brak apetytu, zaparcia**

0 = *Nie stwierdza się*

1 = *Brak apetytu, ale pokarmy spożywa bez pomocy personelu*

2 = *Jada mało, pod namową lub przy pomocy personelu, stałe zaparcia (potrzeba stosowania laxantia)*

**13. Objawy somatyczne ogólne**

0 = *Nie stwierdza się*

1 = *Uczucie ciężaru w głowie, karku, barkach, wzmożona męczliwość, utrata energii*

2 = *Znaczne nasilenie dolegliwości wymienionych w punkcie 1*

**14. Utrata libido, popędu seksualnego, zaburzenia miesiączkowania**

0 = *Nie stwierdza się*

1 = *Nasilenie łagodne*

2 = *Nasilenie znaczne*

x = *Nie dotyczy*

**15. Hipochondria**

0 = *Nie stwierdza się*

1 = *Zaabsorbowanie problemem własnego ciała*

2 = *Nadmierna dbałość o zdrowie, obawy przed chorobą*



---

3 = *Narzekanie i skargi na złe zdrowie, żądanie pomocy, leczenia*

4 = *Urojenia hipochondryczne*

**16. Ubytek masy ciała**

A = Ocena danych z wywiadu (przeszłość)

0 = *Nie stwierdza się*

1 = *Prawdopodobnie wystąpiła utrata masy w związku z obecną chorobą*

2 = *Potwierdzona utrata masy ciała*

B = Ocena stanu aktualnego (oceniać okres 1 tygodnia)

0 = *Poniżej 0,5 kg*

1 = *Od 0,5 do 1 kg (na tydzień)*

2 = *Powyżej 1 kg (na tydzień)*

**17. Krytycyzm (wgląd)**

0 = *Poczucie obecności depresji jako choroby (krytycyzm zachowany)*

1 = *Krytycyzm częściowo zachowany – poczucie obecności choroby; ale jest ona następstwem np. wadliwej diety, infekcji, przemęczenia itp.*

2 = *Brak krytycyzmu*

### 7.11.2 Skala oceny depresji Montgomery-Asberg (MADRS)<sup>50</sup>

Skala oceny depresji Montgomery-Asberg (ang. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, MADRS) to często stosowana skala pomiaru nasilenia zaburzeń depresyjnych u pacjentów z zaburzeniami nastroju. Kwestionariusz składa się z 10-ciu punktów ocenianych w skali od 0 do 6. Wynik skali MADRS w zakresie 0-11 świadczy o braku zaburzeń depresyjnych, wynik 12-19 o łagodnej depresji, wynik 20-28 oznacza depresję o nasileniu umiarkowanym, 29-43 – ciężką depresję, 44-60 – bardzo ciężką depresję. Wyższy wynik w skali MADRS oznacza większe nasilenie objawów depresji.

Skala MADRS jest instrumentem dobrze zwalidowanym, zarówno pod względem trafności,<sup>51</sup> jak rzetelności wewnętrznej (Cronbach's alfa=0,86).<sup>52</sup> Minimalna, klinicznie istotna różnica (MCID, ang. minimal clinically important difference) została oszacowana na 1,6-1,9 punktu w populacji pacjentów z depresją.<sup>53</sup>

### Kwestionariusz oceny nasilenia depresji Montgomery-Asberg<sup>54</sup>

Skalę należy wypełniać na podstawie badania klinicznego, przechodząc od bardziej ogólnych pytań o objawy, do bardziej szczegółowych, pozwalających ocenić stopień ich nasilenia. Osoba oceniająca musi podjąć decyzję, czy ocena zawarta jest na zdefiniowanych poziomach skali (0, 2, 4, 6) czy pomiędzy nimi (1, 3, 5).

## I. SMUTEK OBSERWOWANY PRZEZ BADAJĄCEGO

Ocena dotyczy **przygnębienia**, ponurego nastroju, rozpacz (czegoś więcej niż przejściowe obniżenie nastroju), które znajdują **odzwierciedlenie** w mowie, **wyrazie** twarzy i postawie ciała, należy oceniać nasilenie zaburzeń i **niemożność** poprawy nastroju chorego.

- 0. *Nie stwierdza się smutku.*
- 1.
- 2. *Pacjent sprawia wrażenie smutnego, ale bez trudności można go pocieszyć.*
- 3.
- 4. *Przez większość czasu sprawia wrażenie smutnego i nieszczęśliwego.*
- 5.
- 6. *Przez cały czas sprawia wrażenie bardzo smutnego. Skrajnie przygnębiony.*

## II. SKARGI NA SMUTEK

Ocena dotyczy skarg na nastrój depresyjny, *niezależnie* od tego, czy znajdują one odzwierciedlenie w wyglądzie chorego, czy też *nie*. Należy uwzględnić obniżenie nastroju, przygnębienie lub poczucie beznadziejności i *niemożności* otrzymania pomocy. Oceniać

nasilenie, czas trwania obniżenia nastroju oraz stopień w jakim, według pacjenta, wydarzenia zewnętrzne mogły na to obniżenie wpływać.

- 0. *Sporadycznie występuje smutek, związany z okolicznościami życiowymi.*
- 1.
- 2. *Smutek lub przygnębienie, ale nastrój może bez trudności ulec poprawie.*
- 3.
- 4. *Przenikliwe uczucie smutku lub przygnębienia.*
- 5.
- 6. *Smutek, przygnębienie, cierpienie utrzymują się stale, nie ulegają wahaniom.*

### **III. POCZUCIE NAPIĘCIA WEWNĘTRZNEGO**

Ocena poczucia dyskomfortu związanego z chorobą, zdenerwowania, niepokoju wewnętrznego, napięcia psychicznego sięgającego paniki lub przerażenia i udręki. Przy ocenie należy brać pod uwagę nasilenie, częstość, czas występowania oraz stopień, w jakim pacjent domaga się pomocy.

- 0. *Pacjent spokojny. Jedynie przelotne poczucie napięcia wewnętrznego.*
- 1.
- 2. *Okresowo występuje Poczucie zdenerwowania i dyskomfortu związanego z chorobą .*
- 3.
- 4. *Stale uczucie napięcia wewnętrznego lub pojawiające się okresowo napady paniki, nad którymi pacjent z trudnością panuje.*
- 5.
- 6. *Ciągłe uczucie lęku lub przerażenia. Przytłaczająca panika.*

### **IV. SKRÓCENIE SNU**

Ocena dotyczy poczucia skrócenia czasu trwania i głębokości snu w porównaniu z normalnym wzorcem snu w czasie zdrowia.

- 0. *Pacjent śpi jak zwykle.*
- 1.
- 2. *Niewielkie trudności w zasypianiu lub niewielkie skrócenie bądź spłylenie snu (sen przerywany).*
- 3.
- 4. *Skrócenie snu o co najmniej 2 godziny lub co najmniej 2- godzinna przerwa we śnie.*
- 5.
- 6. *Mniej niż 2 lub 3 godziny snu.*

### **V. ZMNIEJSZENIE APETYTU**



Ocena dotyczy poczucia utraty apetytu w porównaniu z okresem zdrowia. Należy ocenić stopień utraty chęci do jedzenia lub stopień przymusu, który trzeba stosować, żeby nakarmić chorego.

- 0. *Apetyt normalny lub wzmożony.*
- 1.
- 2. *Apetyt nieznacznie zmniejszony.*
- 3.
- 4. *Brak apetytu. Jedzenie pozbawione smaku.*
- 5.
- 6. *Chory wymaga namawiania do jedzenia.*

## **VI. TRUDNOŚCI W KONCENTRACJI UWAGI**

Ocena dotyczy trudności w skupieniu myśli, aż do całkowitej niezdolności do koncentracji. Należy ocenić nasilenie, częstość i stopień niewydolności wynikający z zaburzeń koncentracji.


- 0. *Nie stwierdza się trudności w koncentracji uwagi.*
- 1.
- 2. *Przemijające trudności w skupieniu myśli.*
- 3.
- 4. *Trudności w koncentracji uwagi i skupieniu myśli, zmniejszające zdolność do czytania lub podtrzymywania rozmowy.*
- 5.
- 6. *Czytanie lub prowadzenie rozmowy wymaga wielkiego wysiłku.*

## **VII. ZNUŻENIE, MĘCZLIWOŚĆ**

Ocena obejmuje trudności w rozpoczynaniu lub powolne rozpoczynanie i wykonywanie codziennych czynności.

- 0. *Nie stwierdza się trudności w podejmowaniu działania. Spowolnienie nie występuje.*
- 1.
- 2. *Trudności w rozpoczynaniu czynności.*
- 3.
- 4. *Trudności w rozpoczynaniu prostych, codziennych czynności. Ich wykonywanie wymaga od pacjenta wysiłku.*
- 5.
- 6. *Stałe znużenie. Pacjent nie jest zdolny do wykonywania jakichkolwiek czynności bez pomocy*

## **VIII. NIEMOŻNOŚĆ PRZEŻYWANIA UCZUĆ**



---

Ocena obejmuje subiektywne poczucie obniżenia zainteresowania otoczeniem lub czynnościami, które zwykle sprawiały przyjemność. Mniejsza zdolność dostosowanej reakcji emocjonalnej na otoczenie lub innych ludzi.

- 0. *Normalne zainteresowanie otoczeniem i innymi ludźmi.*
- 1.
- 2. *Obniżenie zdolności do czerpania radości ze zwykłych zainteresowań.*
- 3.
- 4. *Utrata zainteresowania otoczeniem. Utrata uczuć dla przyjaciół i znajomych.*
- 5.
- 6. *Poczucie braku emocji, niemożność odczuwania gniewu, żalu lub przyjemności i całkowity lub nawet bolesny brak uczuć wobec najbliższej rodziny oraz przyjaciół.*

### **IX. PESYMISTYCZNE MYŚLI**

Ocena obejmuje poczucie winy, poczucie mniejszej wartości, stawianie sobie zarzutów, przekonanie o własnej grzeszności, wyrzuty sumienia i przekonanie o własnej zagładzie.

- 0. *Nie ma pesymistycznych myśli.*
- 1.
- 2. *Przemijające myśli o niepowodzeniach, samooskarżanie się lub deprecjonowanie własnej wartości.*
- 3.
- 4. *Stałe samooskarżanie się lub zdecydowane, ale wciąż mieszczące się w granicach racjonalnych, myśli o winie i grzechu. Pesymistyczna ocena przyszłości.*
- 5.
- 6. *Urojenia klęski materialnej, grzechu, którego nie można odkupić i winy. Samooskarżanie się absurdalne i niezmiennie w treści.*

### **X. MYŚLI SAMOBÓJCZE**

Ocena dotyczy przekonania, że nie warto żyć, że śmierć z przyczyn naturalnych byłaby wybawieniem, myśli samobójczych i przygotowań do samobójstwa. Próby samobójcze same przez się nie mają wpływu na ocenę.

- 0. *Pacjent cieszy się życiem lub przyjmuje je takim, jakie jest.*
- 1.
- 2. *Znużenie życiem. Przelotne myśli o samobójstwie.*
- 3.
- 4. *Prawdopodobnie lepiej byłoby nie żyć. Myśli samobójcze występują często, a samobójstwo jest rozważane jako możliwe rozwiązanie, ale bez dokładnych planów i zamiarów.*
- 5.
- 6. *Plany popełnienia samobójstwa, jeśli nadarzy się okazja. Aktywne przygotowania do popełnienia samobójstwa.*





---

### 7.11.3 Skale ogólnej oceny klinicznej CGI<sup>55</sup>

Skale ogólnej oceny klinicznej (CGI, ang. *Clinical Global Impression rating scales*) są powszechnie stosowane do oceny nasilenia objawów choroby, odpowiedzi na leczenie i skuteczności leczenia w badaniach klinicznych dotyczących populacji pacjentów z zaburzeniami psychicznymi.

Skala CGI-I (ang. *Clinical Global Impression – Improvement*) to 7-punktowa skala służąca do oceny w jakim stopniu stan pacjenta uległ poprawie lub pogorszeniu w porównaniu do stanu początkowego przed rozpoczęciem leczenia. Ocena 1 w skali CGI-I oznacza bardzo dużą poprawę, 2 – dużą poprawę, 3 – małą poprawę, 4 – brak zmian, 5 – małe pogorszenie, 6 – duże pogorszenie, 7 – bardzo duże pogorszenie.

Skala CGI-S (ang. *Clinical Global Impression – Severity*) to 7-punktowa skala służąca do oceny ciężkość objawów choroby w momencie przeprowadzenia wywiadu na podstawie doświadczenia lekarza. Ocena 1 w skali CGI-S oznacza stan normalny, brak objawów choroby, 2 – stan na pograniczu choroby psychicznej, 3 – oznacza, że pacjent lekko chory, 4 – pacjent umiarkowanie chory, 5 – pacjent wyraźnie chory, 6 – pacjent ciężko chory, 7 – pacjent bardzo ciężko chory.

#### **7.11.4 Skala oceny lęku Hamiltona (HAM-A)<sup>56</sup>**

Skala oceny lęku Hamiltona (ang. *Hamilton Anxiety Rating Scale*, HAM-A) została stworzona do oceny lęku jako objawu choroby, łącznie z aspektami fizjologicznymi, psychicznymi i behawioralnymi. Została dostosowana do oceny lęku u osób dorosłych i dzieci. Wynik w skali HAM-A opiera się na subiektywnej ocenie osoby przeprowadzającej wywiad.

Skala HAM-A składa się z 14 pytań. Siedem podpunktów opisuje psychiczny aspekt lęku, a drugie siedem — somatyczne przejawy lęku. Każdy punkt oceniany jest w 5-punktowej skali, od 0 do 4 pkt. Zero punktów oznacza brak objawów lęku, 1 punkt — łagodne nasilenie, 2 punkty — umiarkowane nasilenie, 3 punkty — ciężkie nasilenie, a 4 punkty — obezwładniające nasilenie lęku.

Całkowita możliwa do uzyskania ocena wynosi 56 punktów. Zarówno w części dotyczącej aspektów psychicznych lęku jak i aspektów somatycznych można uzyskać od 0 do 28 punktów.

Łagodny poziom nasilenia lęku określa się u osób, które uzyskały 18–24 punkty, umiarkowany w przypadku uzyskania 25–30 punktów, a ciężki – powyżej 30 punktów w skali HAM-A. Skala HAM-A jest przydatna do oceny skuteczności leków stosowanych w terapii zaburzeń lękowych lub skuteczności psychoterapii.

Skala HAM-A została zwalidowana w populacji osób zaburzeniami depresyjnymi i zaburzeniami lękowymi i okazała się wystarczająco rzetelnym i trafnym instrumentem oceny lęku.<sup>57</sup>

#### **Kwestionariusz oceny lęku Hamiltona (tłumaczenie własne)<sup>58</sup>**

Na każde z przedstawionych 14 pytań można udzielić jednej z poniższych odpowiedzi:

- Nie stwierdza się
- Łagodny
- Umiarkowany
- Ciężki
- Bardzo ciężki

##### **1. Stan zaniepokojenia**

Obawy, oczekiwanie i przewidywanie najgorszego, drażliwość.

##### **2. Napięcie**

Uczucie napięcia, męczliwość, wzdryganie się, łatwe zanoszenie się łzami, drżenie, uczucie niepokoju, niezdolność do relaksu.



---

### **3. Lęk**

Przed ciemnością, przed obcymi, przed pozostaniem w danym miejscu samym, przed zwierzętami, przed tłumem.

### **4. Bezsенność**

Trudności w zasypianiu, przerywany sen, niezadowolający sну i uczucie zmęczenia po przebudzeniu, sny, koszmary, lęki nocne.

### **5. Intelktualne**

Trudności w koncentracji, słaba pamięć.

### **6. Nastrój depresyjny**

Utrata zainteresowania, brak przyjemności z hobby, depresja, wczesne budzenie się.

### **7. Somatyczne (mięśnie)**

Bóle i skurcze mięśni, sztywność mięśni, miokloniczne szarpnięcia, zgrzytanie zębami, niepewny głos, zwiększone napięcie mięśniowe.

### **8. Somatyczne (zmysły)**

Szumy uszne, niewyraźne widzenie, uderzenia zimna i gorąca, uczucie osłabienia.

### **9. Objawy sercowo-naczyniowe**

Tachykardia, kołatanie serca, ból w klatce piersiowej, pulsujące naczynia krwionośne, uczucia omdlenia, tętno zanikające.

### **10. Objawy układu oddechowego**

Uczucie nacisku lub zwięzienia w klatce piersiowej, uczucie duszenia się, wzdychanie, duszność.

### **11. Objawy żołądkowo-jelitowe**

Trudności w połykaniu, bóle brzucha, uczucie pieczenia, uczucie pełności, nudności, wymioty, utrata wagi, zaparcia.

### **12. Objawy układu moczowo-płciowego**

Częste mikcje, pilne potrzeba mikcji, brak miesiączki, krwotoki miesiączkowe, przedwczesny wytrysk, utrata libido, impotencja.

### **13. Objawy wegetatywne**

Suchość w ustach, zaczerwienienie, bladość, większa skłonność do pocenia się, zawroty głowy, napięciowy ból głowy.

### **14. Zachowanie podczas przeprowadzania wywiadu**

Wiercenie się, nerwowość, drżenie rąk, marszczenie czoła, napięcie twarzy, głośnie lub szybkie oddechy, bladość twarzy, głośnie przełykanie.

### **7.11.5 Skala oceny funkcji seksualnych (Sex FX scale)<sup>22</sup>**


Skala oceny funkcji seksualnych Sex FX Scale składa się z 13 punktów odnoszących się do: odczuwania popędu/pożądania, odczuwania podniecenia, przeżywania orgazmu i oceny całkowitej satysfakcji seksualnej w okresie uprzednich 2 tygodni. Pierwszych 11 pytań składa się na 3 podskale (popęd/pożądanie — pytania od 1 do 4, podniecenie — pytania od 5 do 8 i orgazm — pytania od 9 do 11). Na pytania można odpowiadać w 5-punktowej skali. Sumaryczny wynik pierwszych 11 pytań daje łączny wynik w skali Sex FX. Pytanie 12 i 13 oceniane są w zakresie od 0 do 10 i składają się na wynik całkowitej satysfakcji seksualnej. Wyższy wynik oznacza lepszą ocenę funkcji seksualnych.

### **7.11.6 Kwestionariusz oceny snu Leeds (LSEQ)**

Kwestionariusz oceny snu Leeds (LSEQ) to zwalidowany instrument oceny problemów ze snem w warunkach klinicznych.<sup>59</sup> Kwestionariusz składa się z 10 punktów, które tworzą 100-mm skale analogowe (VAS, ang. *visual analog scale*) umożliwiające samodzielną odpowiedź pacjentów na pytania. Punkty kwestionariusza zgrupowane są w 4 podskale oceniające łatwość zasypiania (3 punkty przedstawione skalą VAS), postrzeganie jakości snu (2 punkty VAS), łatwość budzenia się (2 punkty VAS) i integralność zachowania po obudzeniu się (3 punkty VAS oceniające czy pacjenci czuli się bardziej czujni i mniej niezdarni po przebudzeniu). Kwestionariusz LSEQ ocenia zmiany odczuwane podczas terapii w stosunku do stanu pacjenta przed otrzymaniem leczenia, dlatego też pacjenci nie są oceniani na początku badania. Z powodu braku oceny pacjenta przed rozpoczęciem badania, przy analizie odpowiedzi pacjentów po leczeniu środkowy punkt skali VAS, 50 mm, oznaczający brak zmian w porównaniu z stanem przed terapią, przyjmowany jest jako wartość początkowa. Wyższe wyniki w skali oznaczają poprawę snu związaną z przyjmowaną terapią. Minimalna, klinicznie istotna różnica dla 100 mm skali analogowej (MCID, ang. *minimal clinically important difference*) została oszacowana na 10 mm w populacji pacjentów z zaburzeniami snu.<sup>21,60</sup>

### **Kwestionariusz Oceny Snu Leeds (LSEQ)<sup>61</sup>**

Proszę odpowiedzieć na każde pytanie, stawiając pionową kreskę na linii odpowiedzi. Jeżeli nie odczuł/a Pan/i żadnej zmiany, proszę postawić kreskę na środku linii. Jeżeli odczuł/a Pan/i jakąś zmianę, położenie kreski będzie wskazywać charakter i zakres zmiany. Kreska oznaczająca dużą zmianę powinna znaleźć się blisko któregoś z końców linii, natomiast kreska oznaczająca niewielką zmianę blisko środka linii.

---

Biorąc pod uwagę ostatni tydzień, jak ocenia Pan/i zasypianie po przyjęciu leku w porównaniu z zasypianiem w zwykłych warunkach, to znaczy bez leku?

1. Trudniej niż zwykle \_\_\_\_\_ Łatwiej niż zwykle
2. Szybciej niż zwykle \_\_\_\_\_ Wolniej niż zwykle
3. Czułem/am się mniej śpiący/a niż zwykle \_\_\_\_\_ Czułem/am się bardziej śpiąca niż zwykle

Biorąc pod uwagę ostatni tydzień, jak ocenia Pan/i jakość snu po przyjęciu leku w porównaniu z jakością snu bez przyjmowania leku (zwykła)?

4. Bardziej niespokojny/a \_\_\_\_\_ Spokojniejszy/a niż zwykle
5. Mniej okresów bezsenności niż zwykle \_\_\_\_\_ Więcej okresów niż zwykle

Biorąc pod uwagę ostatni tydzień, jak ocenia Pan/i swój sposób budzenia się po przyjęciu leku w porównaniu z Pana/i zwykłym sposobem budzenia się?

6. Łatwiej niż zwykle \_\_\_\_\_ Trudniej niż zwykle
7. Trwa to dłużej niż zwykle \_\_\_\_\_ Trwa to krócej niż zwykle

Jak ocenia Pan/i swoje samopoczucie podczas budzenia się bez przyjmowania leku (zwykłe)?

8. Zmęczony/a \_\_\_\_\_ Czujny/a

Jak ocenia Pan/i swoje samopoczucie podczas budzenia się po przyjęciu leku?

9. Zmęczony/a \_\_\_\_\_ Czujny/a

Jak ocenia Pan/i swoją koordynację ruchową i poczucie równowagi po obudzeniu się?

10. Bardziej niezręczny/a niż zwykle \_\_\_\_\_ Mniej niezręczny/a niż zwykle



### 7.11.7 Skala przyjemności Snaitha–Hamiltona (SHAPS)<sup>62</sup>

Skala oceny przyjemności Snaitha–Hamiltona (ang. Snaith-Hamilton Pleasure Scale, SHAPS) została stworzona do oceny zdolności odczuwania przyjemności przez pacjentów. Składa się z 14 punktów, na które chorzy odpowiadają samodzielnie. Na każde pytanie można udzielić jednej z odpowiedzi: zdecydowanie się nie zgadzam, nie zgadzam się, zgadzam się, zdecydowanie się zgadzam. Za odpowiedź negatywną przyznaje się 1 punkt, a za odpowiedź pozytywną 0 punktów. Końcowa ocena w skali SHAPS składa się z sumy odpowiedzi dla wszystkich pytań i zawiera się w zakresie od 0 do 14. Wyższy wynik w skali oznacza bardziej pogłębiony stan anhedonii.

Skala SHAPS jest instrumentem dobrze zwalidowanym,<sup>63,64,65</sup> zarówno pod względem trafności, jak rzetelności wewnętrznej (współczynnik Cronbach alfa= 0,91).<sup>66</sup>

### Skala przyjemności Snaitha–Hamiltona (tłumaczenie własne)

Na każde z poniższych 14-stu pytań można udzielić jednej z odpowiedzi:

- zdecydowanie się zgadzam
- zgadzam się
- nie zgadzam się
- zdecydowanie się nie zgadzam

1. Chciał(a)bym cieszyć się moim ulubionym programem telewizyjnym lub radiowym.
2. Chciał(a)bym cieszyć się z rodziną lub bliskimi przyjaciółmi.
3. Chciał(a)bym znaleźć przyjemność w moim hobby i rozrywkach.
4. Chciał(a)bym móc cieszyć się moim ulubionym posiłkiem.
5. Chciał(a)bym cieszyć się ciepłą kąpielą lub orzeźwiający prysznicem.
6. Chciał(a)bym znaleźć przyjemność w zapachu kwiatów lub zapachu bryzy morskiej lub świeżo upieczonego chleba.
7. Chciał(a)bym cieszyć się widząc uśmiechnięte twarze innych ludzi.
8. Chciał(a)bym cieszyć się swoim wyglądem, gdy włożyłem/am wysiłek żeby dobrze wyglądać.
9. Chciał(a)bym cieszyć się czytaniem książki, czasopisma czy gazety.
10. Chciał(a)bym znaleźć przyjemność w pici herbaty, kawy czy ulubionego drinka.
11. Chciałbym znaleźć przyjemność w małych rzeczach np.: słonecznym dniu, telefonie od przyjaciela.
12. Chciał(a)bym móc cieszyć się pięknym widokiem.
13. Chciał(a)bym móc uzyskać przyjemność z pomagania innym.
14. Chciałbym poczuć przyjemność, gdy otrzymuję pochwały od innych osób.

### 7.11.8 Arizona Sexual Experience Scale (ASEX)<sup>67</sup>

Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) jest łatwą w przeprowadzeniu 5-punktową skalą, która umożliwia ilościową ocenę popędu płciowego, podniecenia, nawilżenia pochwy/erekcji, zdolności do osiągnięcia orgazmu i satysfakcji z orgazmu. Możliwy do uzyskania całkowity wynik zawiera się w zakresie od 5 do 30, przy czym wyższe wyniki wskazujące więcej zaburzeń seksualnych.

#### Arizona Sexual Experience Scale (tłumaczenie własne)<sup>68</sup>

1. Jak silny jest Twój popęd płciowy?
  1. Niezwykle silny
  2. Bardzo silny
  3. Dość silny
  4. Nieco słaby
  5. Bardzo słaby
  6. Brak
2. Jak łatwo ulegasz podnieceniu seksualnemu?
  1. Niezwykle łatwo
  2. Bardzo łatwo
  3. Dość łatwo
  4. Nieco trudno
  5. Bardzo trudno
  6. Wcale
- 3a. Jak łatwo uzyskujesz i utrzymujesz erekcję?
  1. Niezwykle łatwo
  2. Bardzo łatwo
  3. Dość łatwo
  4. Nieco trudno
  5. Bardzo trudno
  6. Nigdy
- 3b. Jak łatwo uzyskujesz nawilżenie pochwy?
  1. Niezwykle łatwo
  2. Bardzo łatwo
  3. Dość łatwo
  4. Nieco trudno
  5. Bardzo trudno
  6. Nigdy

4. Jak łatwo możesz uzyskać orgazm?
  1. Niezwykle łatwo
  2. Bardzo łatwo
  3. Dość łatwo
  4. Nieco trudno
  5. Bardzo trudno
  6. Wcale
5. Czy Twoje orgazmy przynoszą satysfakcję seksualną?
  1. Niezwykle satysfakcjonujące
  2. Bardzo satysfakcjonujące
  3. Dość satysfakcjonujące
  4. Nieco niesatysfakcjonujące
  5. Bardzo niesatysfakcjonujące
  6. Nigdy nie osiągam orgazmu.

## 7.12 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 23.09.2013. Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 11.09.2013.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"><li>opis problemu zdrowotnego</li></ul>	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego <sup>69</sup>
<ul style="list-style-type: none"><li>opis technologii opcjonalnych</li></ul>	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego <sup>69</sup>
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Opis strategii wyszukiwania badań w rozdziale: 3.1; strategia wyszukiwania badań w aneksach: 7.1, <b>Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</b> , 7.3; wyniki wyszukiwania badań w rozdziale 4.2
<ul style="list-style-type: none"><li>kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu</li></ul>	Rozdział 3.2 i 3.3
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1.2
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1
<ul style="list-style-type: none"><li>zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.</li></ul>	Rozdział 4.2.1
§ 4.3 Przegląd zawiera	

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie z lekami przeciwdepresyjnymi finansowanymi z budżetu państwa, z którymi agomelatynę porównywano bezpośrednio w randomizowanych badaniach klinicznych: fluoksetyna, paroksetyna, sertralina i wenaflaksyna.
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2.1 i 7.6
<ul style="list-style-type: none"> <li>• opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych</li> </ul>	Aneks 7.1, 7.2, 7.3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu</li> </ul>	Ryc. 1
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej</li> </ul>	Rozdział 4.2.5 i 4.2.6
<ul style="list-style-type: none"> <li>• informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)</li> </ul>	Rozdział 0
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	nie dotyczy

## SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO	24
Tab. 2 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przyprawdzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009	28
Tab. 3 Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych i metaanaliz	33
Tab. 4 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych	40
Tab. 5 Ocena jakości badań pierwotnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów	46
Tab. 6 Kryteria kwalifikacji i wykluczenia pacjentów w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny	50
Tab. 7 Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny	55
Tab. 8 Zestawienie punktów końcowych w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny	61
Tab. 9 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: zmiana nasilenia depresji wg skali HAM-D <sub>17</sub>	64
Tab. 10 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: wartości początkowe i końcowe dotyczące nasilenia depresji wg skali HAM-D <sub>17</sub>	64
Tab. 11 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D <sub>17</sub>	65
Tab. 12 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D <sub>17</sub>	65
Tab. 13 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I	66
Tab. 14 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali CGI-I	66
Tab. 15 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: odsetek pacjentów z remisją wg skali CGI-I	66
Tab. 16 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: zmiana nasilenia lęku wg skali HAM-A	67
Tab. 17 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: wartości początkowe i końcowe dotyczące nasilenia lęku wg skali HAM-A	67
Tab. 18 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: ocena snu wg podskali HAM-D <sub>17</sub>	68
Tab. 19 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: nasilenie depresji wg skali CGI-S	68
Tab. 20 Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie według skali HAM-D <sub>17</sub>	70
Tab. 21 Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: odsetek pacjentów z remisją według skali HAM-D <sub>17</sub>	71

Tab. 22 Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali CGI-I.....	72
Tab. 23 Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: nasilenie depresji wg skali HAM-D <sub>17</sub> .....	73
Tab. 24 Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: nasilenie depresji wg skali MADRS.....	73
Tab. 25 Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: nasilenie depresji wg skali CGI-S.....	74
Tab. 26 Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: nasilenie lęku wg skali HAM-A.....	74
Tab. 27 Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: zmiana oceny funkcji seksualnych wg skali ASEX.....	75
Tab. 28 Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: wartości początkowe i końcowe dotyczące oceny funkcji seksualnych wg skali ASEX.....	75
Tab. 29 Porównanie agomelatyny i paroksetyny: średnia liczba objawów odstawiennych wg DESS.....	76
Tab. 30 Porównanie wpływu zaprzestania terapii agomelatyną i paroksetyną na stan pacjenta oceniony w skalach MADRS, HAM-A oraz CGI-S po pierwszym tygodniu przerwania leczenia.....	77
Tab. 31 Porównanie wpływu zaprzestania terapii agomelatyną i paroksetyną na stan pacjenta oceniony w skalach MADRS, HAM-A oraz CGI-S po dwóch tygodniach przerwania leczenia.....	77
Tab. 32 Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: zmiana nasilenia depresji wg skali HAM-D <sub>17</sub> .....	78
Tab. 33 Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: wartości początkowe i końcowe dotyczące nasilenia depresji wg skali HAM-D <sub>17</sub> .....	78
Tab. 34 Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D <sub>17</sub> .....	79
Tab. 35 Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D <sub>17</sub> .....	79
Tab. 36 Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I.....	79
Tab. 37 Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali CGI-I.....	80
Tab. 38 Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: odsetek pacjentów z remisją wg skali CGI-I.....	80
Tab. 39 Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: zmiana nasilenia lęku wg skali HAM-A.....	81
Tab. 40 Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: ocena parametrów snu (efektywność snu, latencja snu) na podstawie zapisów aktygraficznych w badaniu Kasper 2010.....	82
Tab. 41 Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: zmiana parametrów snu po 6 tygodniach leczenia (efektywność snu, latencja snu) na podstawie zapisów aktygraficznych w badaniu Kasper 2010.....	82
Tab. 42 Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: ocena snu wg podskal kwestionariusza LSEQ w badaniu Kasper 2010.....	83

Tab. 43 Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: nasilenie depresji wg skali CGI-S.....	84
Tab. 44 Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D <sub>17</sub> .....	85
Tab. 45 Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali MADRS	.86
Tab. 46 Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: odsetek pacjentów z remisją wg skali MADRS	.86
Tab. 47 Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: zmiana nasilenia lęku wg skali HAM-A.....	87
Tab. 48 Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: ocena anhedonii wg skali SHAPS na podstawie badania Martinotti 2012	87
Tab. 49 Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: ocena snu wg podskal kwestionariusza LSEQ na podstawie badania Lemoine 2007	88
Tab. 50 Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: wyniki punktów podskali Zасыpanie kwestionariusza LSEQ w 6 tygodniu terapii na podstawie badania Lemoine 2007	89
Tab. 51 Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: odsetek pacjentów z pogorszeniem funkcji seksualnych wg skali Sex FX w subpopulacji SA-FS i SA-R w badaniu Kennedy 2008	90
Tab. 52 Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: ocena funkcji seksualnych wg skali Sex FX w subpopulacji SA-R w badaniu Kennedy 2008. ....	91
Tab. 53 Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: nasilenie depresji wg skali HAM-D <sub>17</sub> . ....	92
Tab. 54 Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: ocena snu wg podskali HAM-D <sub>17</sub>	92
Tab. 55 Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: nasilenie depresji wg skali MADRS.....	93
Tab. 56 Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I.....	93
Tab. 57 Leki składające się na komparator połączony w poszczególnych punktach końcowych skuteczności i bezpieczeństwa.....	94
Tab. 58 Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: nasilenie depresji wg skali HAM-D <sub>17</sub> .....	96
Tab. 59 Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D <sub>17</sub> . ....	98
Tab. 60 Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D <sub>17</sub> . ....	99
Tab. 61 Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: ocena snu wg podskali HAM-D <sub>17</sub> .....	101
Tab. 62 Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: nasilenie depresji wg skali MADRS.....	101
Tab. 63 Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I.....	102
Tab. 64 Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali CGI-I	103



Tab. 65	Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z remisją wg skali CGI-I.....	104
Tab. 66	Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: nasilenie depresji wg skali CGI-S.....	105
Tab. 67	Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: nasilenie lęku wg skali HAM-A.....	106
Tab. 68	Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: ocena snu wg podskal kwestionariusza LSEQ.....	108
Tab. 69	Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach Hale 2010 i 022.....	109
Tab. 70	Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny: zdarzenia niepożądane raportowane w odnalezionych badaniach klinicznych.....	112
Tab. 71	Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny: częstość występowania bólu głowy. Miara wyniku: ryzyko względne.....	115
Tab. 72	Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i sertraliny: zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Kasper 2010.....	117
Tab. 73	Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i wenlafaksyny: zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach: Kennedy 2008, Lemoine 2007 i Martinotti 2012.....	118
Tab. 74	Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.....	123
Tab. 75	Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	124
Tab. 76	Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania działań niepożądanych leku.....	125
Tab. 77	Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	126
Tab. 78	Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość przerwania leczenia z powodu braku skuteczności.	127
Tab. 79	Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania samobójstw i prób samobójczych	128
Tab. 80	Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania bólu	129
Tab. 81	Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania nudności.....	130
Tab. 82	Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych.	131
Tab. 83	Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania suchości w jamie ustnej	132
Tab. 84	Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania biegunki.....	133
Tab. 85	Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania senności.....	133
Tab. 86	Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania bólu brzucha.....	134
Tab. 87	Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zawrotów głowy	135



Tab. 88 Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania wymiotów.....	135
Tab. 89 Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania grypy lub objawów grypopodobnych.	136
Tab. 90 Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zwiększonego pocenia.....	137
Tab. 91 Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zaparć.....	137
Tab. 92 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zmęczenia. Miara wyników: ryzyko względne.....	138
Tab. 93 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych. Miara wyników: ryzyko względne.....	139
Tab. 94 Podsumowanie wpływu agomelatyny i komparatorów na ocenę snu wg podskali HAM-D <sub>17</sub> .	140
Tab. 95 Podsumowanie wpływu agomelatyny i sertraliny na zmianę parametrów snu (efektywność snu i latencja snu) na podstawie zapisów aktygraficznych (badanie Kasper 2010).	141
Tab. 96 Podsumowanie wpływu agomelatyny i sertraliny na ocenę snu wg podskal kwestionariusza LSEQ (badanie Kasper 2010).	142
Tab. 97 Podsumowanie wpływu agomelatyny i wenlafaksyny na ocenę snu wg podskal kwestionariusza LSEQ (badanie Lemoine 2007).	142
Tab. 98 Podsumowanie wpływu agomelatyny i komparatorów na ocenę jakości snu wg podskali kwestionariusza LSEQ.	143
Tab. 99 Podsumowanie wpływu agomelatyny i wenlafaksyny na anhedonię wg skali SHAPS (badanie Martinotti 2012).	144
Tab. 100 Podsumowanie wpływu agomelatyny i komparatorów na odczuwanie lęku wg skali HAM-A.	145
Tab. 101 Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.	159

## SPIS RYCIN

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych (diagram QUOROM).....	38
Ryc. 2 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i paroksetyny: wartości końcowe nasilenia depresji wg skali HAM-D <sub>17</sub> . Miara wyników: średnia różnica.....	70
Ryc. 3 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: nasilenie depresji wg skali HAM-D <sub>17</sub> . Miara wyników: średnia różnica.....	96
Ryc. 4 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: nasilenie depresji wg skali HAM-D <sub>17</sub> (wariant z wykluczeniem badania CAGO178A2303). Miara wyników: średnia różnica.....	96
Ryc. 5 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D <sub>17</sub> . Miara wyników: ryzyko względne.....	98
Ryc. 6 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D <sub>17</sub> . Miara wyników: różnica ryzyka.....	99
Ryc. 7 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D <sub>17</sub> . Miara wyników: ryzyko względne.....	100
Ryc. 8 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D <sub>17</sub> (wariant z wykluczeniem badania CAGO178A2303). Miara wyników: ryzyko względne.....	100
Ryc. 9 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: ocena snu wg podskali HAM-D <sub>17</sub> . Miara wyników: średnia różnica.....	101
Ryc. 10 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: nasilenie depresji wg skali MADRS. Miara wyników: średnia różnica.....	102
Ryc. 11 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I. Miara wyników: średnia różnica.....	102
Ryc. 12 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali CGI-I. Miara wyników: ryzyko względne.....	103
Ryc. 13 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali CGI-I (wariant z wykluczeniem badania CAGO178A2303). Miara wyników: ryzyko względne.....	103
Ryc. 14 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali CGI-I (wariant z wykluczeniem badania CAGO178A2303). Miara wyników: różnica ryzyka.....	104
Ryc. 15 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z remisją wg skali CGI-I. Miara wyników: ryzyko względne.....	104
Ryc. 16 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: nasilenie depresji wg skali CGI-S. Miara wyników: średnia różnica.....	105
Ryc. 17 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: nasilenie lęku wg skali HAM-A. Miara wyników: średnia różnica.....	106
Ryc. 18 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: ocena jakości snu wg kwestionariusza LSEQ po dwóch tygodniach leczenia. Miara wyników: średnia różnica.....	107



Ryc. 19 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: ocena jakości snu wg kwestionariusza LSEQ po sześciu tygodniach leczenia. Miara wyników: średnia różnica. ....	107
Ryc. 20 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: ryzyko względne. ....	111
Ryc. 21 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: częstość przerywania leczenia z powodu braku skuteczności. Miara wyniku: ryzyko względne. ....	111
Ryc. 22 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Miara wyniku: ryzyko względne. ....	114
Ryc. 23 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Miara wyniku: różnica ryzyka. ....	114
Ryc. 24 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny: częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: ryzyko względne. ....	114
Ryc. 25 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny: częstość przerywania leczenia z powodu braku skuteczności. Miara wyniku: ryzyko względne ....	115
Ryc. 26 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny: częstość występowania nudności. Miara wyniku: ryzyko względne. ....	115
Ryc. 27 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny: częstość występowania nudności. Miara wyniku: różnica ryzyka. ....	116
Ryc. 28 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny: częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych. Miara wyniku: ryzyko względne. ....	116
Ryc. 29 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny: częstość występowania suchości w jamie ustnej. Miara wyniku: ryzyko względne ....	116
Ryc. 30 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny: częstość występowania senności. Miara wyniku: ryzyko względne. ....	117
Ryc. 31 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i wenlafaksyny: częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: ryzyko względne ....	121
Ryc. 32 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i wenlafaksyny: częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: różnica ryzyka. ....	121
Ryc. 33 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i wenlafaksyny: częstość występowania bólu głowy. Miara wyników: ryzyko względne. ....	122
Ryc. 34 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i wenlafaksyny: częstość występowania nudności. Miara wyników: ryzyko względne. ....	122
Ryc. 35 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i wenlafaksyny: częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych. Miara wyników: ryzyko względne ....	122
Ryc. 36 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Miara wyników: ryzyko względne. ....	123
Ryc. 37 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Miara wyników: różnica ryzyka. ....	124
Ryc. 38 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Miara wyników: ryzyko względne. ....	124
Ryc. 39 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania działań niepożądanych leku. Miara wyników: ryzyko względne ....	125
Ryc. 40 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyników: ryzyko względne. ....	126

Ryc. 41	Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyników: różnica ryzyka. ....	127
Ryc. 42	Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość przerywania leczenia z powodu braku skuteczności. Miara wyników: ryzyko względne.....	128
Ryc. 43	Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania samobójstw i prób samobójczych. Miara wyników: ryzyko względne.....	128
Ryc. 44	Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania bólu głowy. Miara wyników: ryzyko względne.....	129
Ryc. 45	Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania nudności. Miara wyników: ryzyko względne.....	130
Ryc. 46	Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania nudności. Miara wyników: różnica ryzyka. ....	130
Ryc. 47	Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych. Miara wyników: ryzyko względne.....	131
Ryc. 48	Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania suchości w jamie ustnej. Miara wyników: ryzyko względne	132
Ryc. 49	Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania biegunki. Miara wyników: ryzyko względne. ....	133
Ryc. 50	Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania senności. Miara wyników: ryzyko względne. ....	134
Ryc. 51	Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania bólu brzucha. Miara wyników: ryzyko względne.	134
Ryc. 52	Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zawrotów głowy. Miara wyników: ryzyko względne.	135
Ryc. 53	Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania wymiotów. Miara wyników: ryzyko względne. ....	136
Ryc. 54	Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania grypy lub objawów grypopodobnych. Miara wyników: ryzyko względne.....	136
Ryc. 55	Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zwiększonego pocenia. Miara wyników: ryzyko względne.	137
Ryc. 56	Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zaparć. Miara wyników: ryzyko względne.....	138
Ryc. 57	Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zmęczenia. Miara wyników: ryzyko względne.....	138
Ryc. 58	Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych. Miara wyników: ryzyko względne.....	139
Ryc. 59	Metaanaliza wpływu agomelatyny i komparatorów na ocenę snu wg podskali HAM-D <sub>17</sub> . Miara wyników: średnia różnica.....	141
Ryc. 61	Metaanaliza wpływu agomelatyny i komparatorów na ocenę jakości snu wg podskali kwestionariusza LSEQ. Miara wyników: średnia różnica.....	143
Ryc. 62	Metaanaliza wpływu agomelatyny i komparatorów na odczuwanie lęku wg skali HAM-A. Miara wyniku: średnia różnica. ....	146

## PIŚMIENICTWO

<sup>1</sup> OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r

<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=32785> [dostęp 30.10.2013]

<sup>2</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.

<sup>3</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.

<sup>4</sup> Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.

<sup>5</sup> Cochrane Collaboration's Open Learning Material for Cochrane reviewers. <http://www.cochrane-net.org/openlearning/html/modA1-6.htm>

<sup>6</sup> Dudek D. Leczenie epizodu depresyjnego. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2007;1:11-5.

<sup>7</sup> Jaracz J. Farmakologiczna profilaktyka depresji okresowo nawracającej. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii* 2007;1:31-3.


<sup>8</sup> Bauer M, Pfennig A, Severus E et al. 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. *World Journal of Biological Psychiatry* 2013;14:334-85.

<sup>9</sup> American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Arlington (VA): American Psychiatric Association (APA); 2010 Oct. 152 p.

<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=24158> [dostęp 11.09.2013]

<sup>10</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults. The treatment and management of depression in adults. Issued: October 2009. NICE clinical guideline 90 <http://guidance.nice.org.uk/CG90/NICEGuidance/pdf/English> [dostęp 11.09.2013]

- 11 Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, Patten SB, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *Journal of Affective Disorders* 2009;117:-1-64.
- 12 Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology* 2008;22:343-96.
- 13 Working Group on the Management of Major Depression in Adults. Clinical practice guideline on the management of major depression in adults. Madrid: Ministry of Health and Consumer Affairs, Galician Health Technology Assessment Agency (HTA) (avalía-t); 2008. 120 p.  
<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=24067> [dostęp 11.09.2013]
- 14 Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Forcica MA, Owens DK, Clinical Efficacy Assessment Sub-committee of American College of Physicians. Using second-generation antidepressants to treat depressive disorders: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2008;149(10):725-33.
- 15 Fornaro M, Prestia D, Colicchio S, Perugi G. A systematic, updated review on the antidepressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation. *Current Neuropharmacology* 2010;8:287-304.
- 16 Koesters M, Guaiana G, Cipriani A, Becker T, Barbui C. Agomelatine efficacy and acceptability revisited: Systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomised trials. *British Journal of Psychiatry* 2013;203:179-87.
- 17 Pompili M, Serafini G, Innamorati M et al. Agomelatine, a novel intriguing antidepressant option enhancing neuroplasticity: A critical review. *World Journal of Biological Psychiatry* 2013;14:412-31.
- 18 Singh SP, Singh V, Kar N. Efficacy of agomelatine in major depressive disorder: Meta-analysis and appraisal. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2012;15:417-28.
- 19 European Medicines Agency. CHMP Assessment report for Valdoxan. Procedure No. EMA/H/C/000915. London, 20 November 2008. Doc. Ref. EMA/655251/2008.  
<http://www.EMA.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-en6.pdf> [dostęp 11.09.2009]
- 20 Hale A, Corral RM, Mencacci C, et al. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:305-14.



---

<sup>21</sup> Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk WJ, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(2):109-20.

<sup>22</sup> Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(3):329-33.

<sup>23</sup> Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(11):1723-32.

<sup>24</sup> Lôo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT<sub>2C</sub> antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(5):239-47.

<sup>25</sup> Martinotti G, Sepede G, Gambi F et al. Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:487-91.

<sup>26</sup> Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004;19(5):271-80.

<sup>27</sup> European Medicines Agency. CHMP Assessment report for Valdoxan. Procedure No. EMA/H/C/000915 London, 20 November 2008. Doc. Ref. EMA/655251/2008

<sup>28</sup> Novartis Clinical Trial Results Database

<http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/product.jsp?productID=268&diseaseAreaID=3> [dostęp 26.09.2013]

<sup>29</sup> Kasper S, Corruble E, Hale A, Lemoine P, Montgomery SA, Quera-Salva MA. Antidepressant efficacy of agomelatine versus SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013 Jan;28(1):12-9.

<sup>30</sup> Demyttenaere K, Corruble E, Hale A, Quera-Salva MA, Picarel-Blanchot F, Kasper S. A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatine versus escitalopram, fluoxetine, and sertraline. *CNS Spectr*. 2013 Jun;18(3):163-70.



<sup>31</sup> Komunikat do Fachowych Pracowników Ochrony Zdrowia dotyczący ryzyka hepatotokyczności podczas stosowania agomelatyny (Valdoxan/Thymanax). Warszawa, 21 września 2012 r.

[http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/3732/original/DHPC\\_Agomelatine\\_signed.pdf?1352187114](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3732/original/DHPC_Agomelatine_signed.pdf?1352187114) [dostęp 22.10.2013]

<sup>32</sup> Agomelatyna (Valdoxan/Thymanax). Nowe przeciwwskazania do stosowania oraz przypomnienie o znaczeniu monitorowania czynności wątroby. Warszawa, 26 września 2013 r.

[http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/4790/original/DHPC\\_Agomelatyna.pdf?1380874840](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4790/original/DHPC_Agomelatyna.pdf?1380874840) [dostęp 22.10.2013]

<sup>33</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion for Valdoxan. 19 September 2013.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000915/WC500150139.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000915/WC500150139.pdf) [dostęp 22.10.2013]

<sup>34</sup> Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;19(328):1490.

<sup>35</sup> Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology. Neurosurgery and Psychiatry* 1996;23:56-62.

<sup>36</sup> Gazalle FK, Andreazza AC, Hallal PC, et al. Bipolar depression: the importance of being on remission. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(2):93-6.

<sup>37</sup> McKibbin C, Patterson TL, Jeste DV. Assessing disability in older patients with schizophrenia: results from the WHODAS-II. *J Nerv Ment Dis*. 2004;192(6):405-13.

<sup>38</sup> Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982-83;17(1):37-49.

<sup>39</sup> Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry Suppl*. 1993;22:39-44.

<sup>40</sup> Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW et al. Computer-administered clinical rating scales – A review. *Psychopharmacology*. 1996;127:291-301.

<sup>41</sup> Dorz S, Borgherini G, Conforti D, et al. Depression in patients: Bipolar vs unipolar. *Psychological reports*. 2003;92:1031-9.

<sup>42</sup> Sim K, Mahendran R, Siris SG, et al. Subjective quality of life in first episode schizophrenia spectrum disorders with comorbid depression. *Psychiatry Res*. 2004;129(2):141-7.

- 43 Leidy NC, Palmer C, Murray M et al. Health-related quality of life assessment in euthymic and depressed patients with bipolar disorder – Psychometric performance of four self-report measures. *Journal of affective Disorders*. 1998;48:207-214.
- 44 Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res*. 1990;3(4):247-51.
- 45 Cicchetti DV, Prusoff BA. Reliability of depression and associated clinical symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40(9):987-90.
- 46 Stahl SM, Fava M, Trivedi MH, Caputo A, Shah A, Post A. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2010;71:616–26.
- 47 Montgomery SA, Moller HJ. Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? *Int Clin Psychopharmacol* 2009;24:111-8.
- 48 Melander H, Salmonson T, Abadie E, van Zwieten-Boot B. A regulatory apologia – a review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:623–7.
- 49 Strona internetowa Ośrodka Psychogeriatrycznego w Toruniu. Skala oceny depresji Hamiltona. <http://jarlacz.republika.pl/orpsych160.htm> [dostęp 9.10.2013]
- 50 Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 1979;134:382-9.
- 51 Kearns NP, Cruickshank CA, McGuigan KJ, Riley SA, Shaw S, Snaith RP. A comparison of depression rating scales. *British Journal of Psychiatry* 1982;141:45-49.
- 52 Maier W, Philipp M. Comparative analysis of observer depression scales. *Acta Psychiatr Scand* 1985;72:239-45.
- 53 Duru G, Fantino B. The clinical relevance of changes in the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale using the minimum clinically important difference approach. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(5):1329-35.
- 54 Strona internetowa Ośrodka Psychogeriatrycznego w Toruniu. Skala oceny depresji Montgomery-Asberg. <http://jarlacz.republika.pl/orpsych140.htm> [dostęp 9.10.2013]
- 55 Guy W, editor. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. 1976. Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare  
<http://miksa.ils.unc.edu/unc-hit/media/CGI.pdf> [dostęp 9.10.2013]
- 56 Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br. J. Med. Psychol*. 1959;32:50–5.

- <sup>57</sup> W Maier, R Buller, M Philipp, & I Heuser. The Hamilton Anxiety Scale: Reliability, Validity and Sensitivity to Change in Anxiety and Depressive Disorders. *J Affect Disord* 1988;14(1):61-8.
- <sup>58</sup> <http://psychology-tools.com/hamilton-anxiety-rating-scale/> [dostęp 9.10.2013]
- <sup>59</sup> Tarrasch R., Laudon M., Zisapel N. Cross-cultural validation of the Leeds sleep evaluation questionnaire (LSEQ) in insomnia patients. *Hum. Psychopharmacol.* 2003;18:603-10.
- <sup>60</sup> Zisapel N, Nir T. Determination of the minimal clinically significant difference on a patient visual analog sleep quality scale. *J Sleep Res.* 2003;12(4):291-8.
- <sup>61</sup> <http://www.seninstytut.pl/SkaleKwestionariusze/KwestionariuszOcenySnuLeeds.pdf> [dostęp 9.10.2013]
- <sup>62</sup> Snaith RP, Hamilton M, Morley S, Humayan A, Hargreaves D, Trigwell P. A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br J Psychiatry.* 1995;167:99-103.
- <sup>63</sup> Loas G, Dubal S, Perot P, Tirel F, Nowaczkowski P, Pierson A. Validation of the French version of the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS, Snaith et al. 1995). Determination of the statistical parameters in 208 normal subjects and 103 hospitalized patients presenting with depression or schizophrenia. *Encephale* 1997;23(6):454-8.
- <sup>64</sup> Franz M, Lemke MR, Meyer T, Ulferts J, Puhl P, Snaith RP. German version of the Snaith-Hamilton-Pleasure Scale (SHAPS-D). *Anhedonia in schizophrenic and depressive patients. Fortschr Neurol Psychiatr.* 1998;66(9):407-13.
- <sup>65</sup> Franken IH, Rassin E, Muris P. The assessment of anhedonia in clinical and non-clinical populations: further validation of the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS). *J Affect Disord.* 2007;99(1-3):83-9.
- <sup>66</sup> Nakonezny PA, Carmody TJ, Morris DW, Kurian BT, Trivedi MH. Psychometric evaluation of the Snaith-Hamilton pleasure scale in adult outpatients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010;25(6):328-33.
- <sup>67</sup> McGahuey CA, Gelemborg AJ, Laukes CA, Moreno FA, Delgado PI, McKnight KM et al. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J Sex Marital Ther* 2000;26(1):25-40.
- <sup>68</sup> Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) [http://www.psy-world.com/asex\\_print.htm](http://www.psy-world.com/asex_print.htm) [dostęp 9.10.2013]