

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

**Odpowiedź na pismo
nr MZ-PLR-460-20257-2/KB/14**



Warszawa

2014

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:


[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]



Wprowadzenie	5
Uwaga 1	6
Skuteczność agomelatyny w porównaniu z fluoksetyną.....	7
Bezpieczeństwo agomelatyny w porównaniu z fluoksetyną.....	15
Uwaga 2	22
Uwaga 3	24
Uwaga 4 i 5	25
Uwaga 6	27
Uwaga 7	28
Uwaga 8	29
Uwaga 9	30
Spis tabel	31
Spis rycin	32
Piśmiennictwo	33

Wprowadzenie

Poniższe komentarze do uwag, zawartych w piśmie MZ z dnia 13.02.2014 r. MZ-PLR-460-20257-2/KB/14 (przesłane do MZ przez AOTM w piśmie o nr: AOTM-OT-4350-2(3)/TG/2014), [REDACTED]

Uwaga 1

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. Odnaleziono pierwotne badanie skuteczności i bezpieczeństwa: Shu L., Suliman A.H., Huang Y.S., Fones Soon Leng C., Strijckmans Crutel V., Kim Y.S. Comparable efficacy and safety of 8 weeks treatment with agomelatine 25-50 mg or fluoxetine 20-40 mg in Asian out-patients with major depressive disorder. Published online 28 October 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2013.09.009> opublikowane po dacie zakończenia wyszukiwania wnioskodawcy, a przed datą złożenia wniosku, w przeglądzie systematycznym, spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy (§ 2 Rozporządzenia, jednocześnie nie jest spełniony § 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).

Komentarz

Badanie Shu 2013 spełnia kryteria włączenia do analizy klinicznej „Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych”, jednakże warto zauważyć, że jest to prepublikacja (manuskrypt).

Ponadto badanie Shu 2013 przeprowadzono wyłącznie w państwach azjatyckich (Chiny i Hongkong, Singapur, Malezja, Tajwan, Korea), co sugeruje, że w znacznej większości wzięli w nim udział pacjenci rasy żółtej. Pozostałe 11 badań zakwalifikowanych do analizy klinicznej przeprowadzono w państwach, w których dominującą jest rasa biała (Europa, Ameryka Północna). Badanie Hale 2010, w którym komparatorem agomelatyny była również fluoksetyna, przeprowadzono w ośrodkach na terenie Wielkiej Brytanii, Hiszpanii, Włoch, Argentyny oraz Brazylii.

Badanie Shu 2013 jest drugim badaniem kwalifikującym się do analizy klinicznej, oprócz CAGO178A2303 – badanie z paroksetyną jako komparatorem, dotyczącym w 100% populacji nieeuropejskiej. Badanie CAGO178A2303 było przyczyną dużej niejednorodności danych w metaanalizach porównujących skuteczność agomelatyny z paroksetyną oraz komparatorem połączonym. Przyczyną niejednorodności w powyższym przypadku mogła być różnica między populacjami badania CAGO178A2303 oraz pozostałych badań. Znaczna niejednorodność wyników jest obserwowana również między badaniami Hale 2010 oraz Shu 2013. Ze względu na powyższe do wyników badania Shu 2013 należy podchodzić z pewną ostrożnością.

Wyniki porównania agomelatyny z fluoksetyną po uwzględnieniu danych z badania Shu 2013 przedstawiono poniżej.

Analiza wyników z badania Hale 2010 wskazuje na nieco wyższą skuteczność agomelatyny od fluoksetyny w leczeniu ostrej fazy dużych epizodów depresyjnych, jednakże metaanaliza dwóch badań (Hale 2010 i Shu 2013) wykazała brak znamienych różnic między

dzy lekami. Należy jednak zwrócić uwagę, iż wyniki obu badań wykazują znaczną niejednorodność w ocenie skuteczności leków. Ze względu na powyższe oraz różne populacje w badaniach wyniki metaanaliz należy interpretować z rozwagą.

Skuteczność agomelatyny w porównaniu z fluoksetyną

1. Nasilenie depresji wg skali HAM-D

Metaanaliza średnich zmian nasilenia depresji wg skali HAM-D₁₇ odnotowanych w badaniach Hale 2010 i Shu 2013 nie wykazała znamiennej różnicy między grupą leczonych agomelatyną i grupą leczonych fluoksetyną (Tab. 1, Ryc. 1). Jednakże w jednym z badań (Hale 2010) wykazano, że pacjenci przyjmujący agomelatynę uzyskali istotnie niższy wynik nasilenia depresji w skali HAM-D₁₇ po zakończeniu terapii w porównaniu z pacjentami leczonymi fluoksetyną (MD=-1,60; 95%CI: -2,98; -0,22; p=0,02; Tab. 2).

Tab. 1

Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: zmiana nasilenia depresji wg skali HAM-D₁₇.

Badanie	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Hale 2010	-17,3	7,3	247	-16,0	8,4	257	0,06	-0,52 (-1,99; 0,95) p=0,49 I ² =61%
Shu 2013	-14,8	7,3	301	-15,0	8,1	308	0,75	

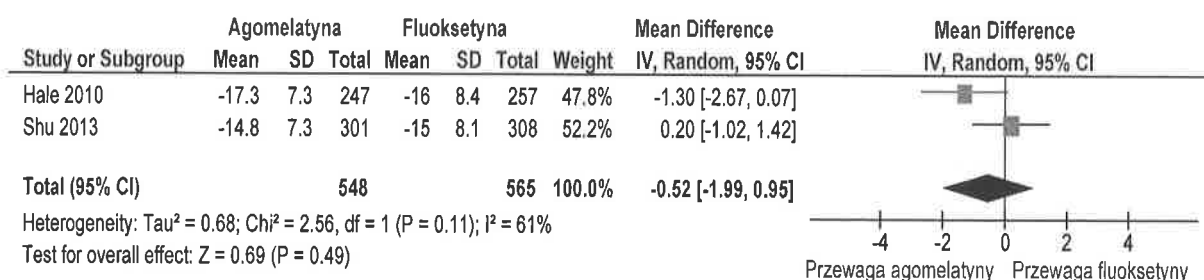
Tab. 2

Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: wartości początkowe i końcowe dotyczące nasilenia depresji wg skali HAM-D₁₇.

Badanie	WARTOŚĆ POCZĄTKOWA								WARTOŚĆ KOŃCOWA							
	Agomelatyna				Fluoksetyna				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)																
Shu 2013	26,8	3,2	301		26,8	3,3	308	1,00	12,0	7,4	301	11,8	8,0	308	0,75	
Średnia różnica na końcu badania MD=0,20 (-1,02; 1,42)																

Ryc. 1

Metaanaliza skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: zmiana nasilenia depresji wg skali HAM-D₁₇.
Miara wyniku: średnia różnica.



2. Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D

Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D₁₇ w badaniach Hale 2010 i Shu 2013 definiowano jako zmniejszenie wyniku o co najmniej 50% w porównaniu z wartością w momencie kwalifikacji do leczenia. Metaanaliza dwóch badań nie wykazała istotnej różnicy między grupą przyjmujących agomelatynę a grupą przyjmujących fluoksetynę pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D₁₇ (Tab. 3, Ryc. 2).

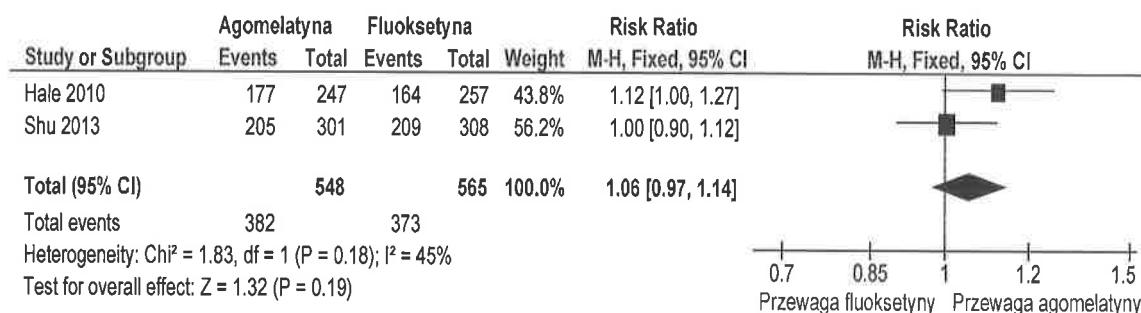
Tab. 3

Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D₁₇.

Badanie	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Hale 2010	177	247	71,7	164	257	63,8	0,06	1,06 (0,97; 1,14) p=0,19 I ² =45%	
Shu 2013	205	301	68,1	209	308	67,9	0,95		

Ryc. 2

Metaanaliza skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D₁₇. Miara wyniku: ryzyko względne.



3. Remisja wg skali HAM-D

Remisję w skali HAM-D₁₇ w badaniu Hale 2010 definiowano jako uzyskanie nie więcej niż 6 punktów w ocenianej skali (brak zaburzeń depresyjnych). W badaniu nie wykaza-

no istotnej różnicy między grupą przyjmujących agomelatynę a przyjmujących fluoksetynę pod względem odsetka pacjentów w remisji (Tab. 4).

Tab. 4

Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D₁₇.

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. Ocena snu wg skali HAM-D

Jakość snu w badaniu Hale 2010 oceniono podskalą HAM-D₁₇ (punkty 4, 5 i 6 skali HAM-D₁₇). 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-D₁₇ dotyczącej snu w porównaniu z pacjentami leczonymi fluoksetyną (MD=-0,40; 95%CI: -0,71; -0,09; p=0,01; Tab. 13).

5. Zmiana stanu klinicznego pacjenta wg skali CGI-I

Metaanaliza 2 badań (Tab. 5) wykazała dużą heterogeniczność danych (I²=81%). Przy znacznej niejednorodności badań (I²>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. W badaniu Hale 2010 wykazano, iż pacjenci przyjmujący agomelatynę uzyskali istotnie większą poprawę stanu klinicznego (niższy wynik) w skali CGI-I o 8 tygodniach terapii w porównaniu z pacjentami leczonymi fluoksetyną (MD=-0,20; 95%CI: -0,39; -0,01; p=0,04; Tab. 5). Natomiast wyniki badania Shu 2013 wskazują na brak różnic między grupami.

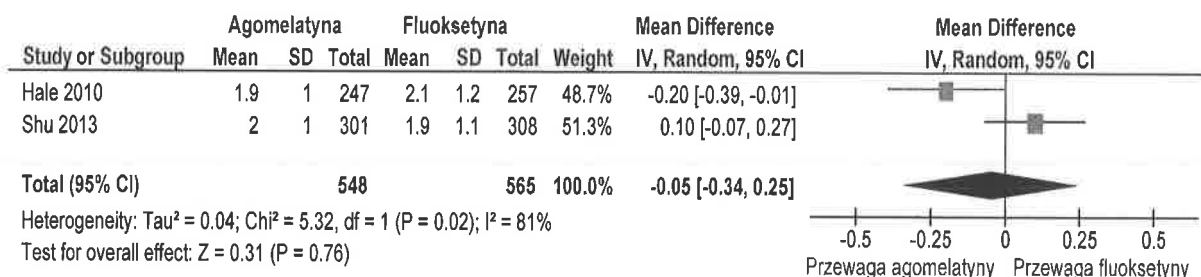
Tab. 5

Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: zmiana stanu klinicznego pacjenta wg skali CGI-I.

Badanie	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Hale 2010	1,9	1,0	247	2,1	1,2	257	0,04	I ² >75%
Shu 2013	2,0	1,0	301	1,9	1,1	308	0,35	

Ryc. 3

Metaanaliza skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: zmiana stanu klinicznego pacjenta wg skali CGI-I. Miara wyniku: średnia różnica.



6. Odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I

W badaniu Hale 2010 i Shu 2013 odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I definiowano jako uzyskanie oceny równej 1 lub 2. Metaanaliza dwóch badań nie wykazała znamiennej różnicy w częstości uzyskiwania odpowiedzi na leczenie wg skali CGI-I podczas terapii agomelatyną w porównaniu z terapią fluoksetyną (Tab. 6, Ryc. 4). Jednakże w badaniu Hale 2010 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. 6). Wyniki badania Shu 2013 wskazują na brak różnic między grupami.

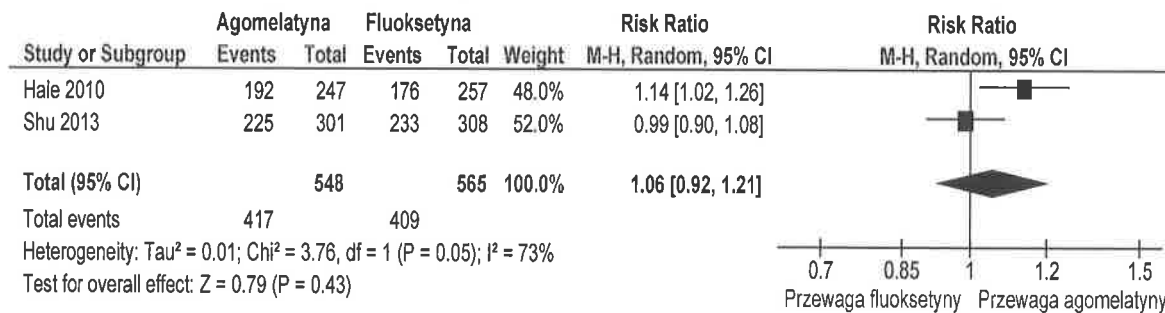
Tab. 6

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

Badanie	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Hale 2010	192	247	77,7	176	257	68,8	0,023	1,06 (0,92; 1,21)	
Shu 2013	225	301	74,8	233	308	75,6	0,797	p=0,43 I ² =73%	

Ryc. 4

Metaanaliza skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali CGI-I. Miara wyniku: ryzyko względne.



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 agomelatynę a przyjmujących fluoksetynę pod względem odsetka pacjentów w remisji wg skali CGI-I (Tab. 7).

Tab. 7

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

Badanie	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Hale 2010	97	247	39,3	102	257	39,8	0,896	0,99 (0,80; 1,23) p=0,92	-

8. Nasilenie depresji wg skali CGI-S

Ze względu na brak w publikacjach z badań Hale 2010 i Shu 2013 wartości odchyłeń standardowych dla zmian nasilenia depresji wg CGI-S nie można przeprowadzić metaanalizy danych (Tab. 8). Jednakże metaanaliza wartości końcowych uzyskanych w skali CGI-S nie wykazała istotnej różnicy między grupami pod względem nasilenia depresji po zakończeniu terapii agomelatyną i fluoksetyną (Tab. 9, Ryc. 5).

Tab. 8

Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: zmiana nasilenia depresji wg skali CGI-S.

Badanie	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Hale 2010	-2,4	bd	247	-2,2	bd	257	-	-0,2
Shu 2013	-2,1	bd	301	-2,1	bd	308	-	0,0

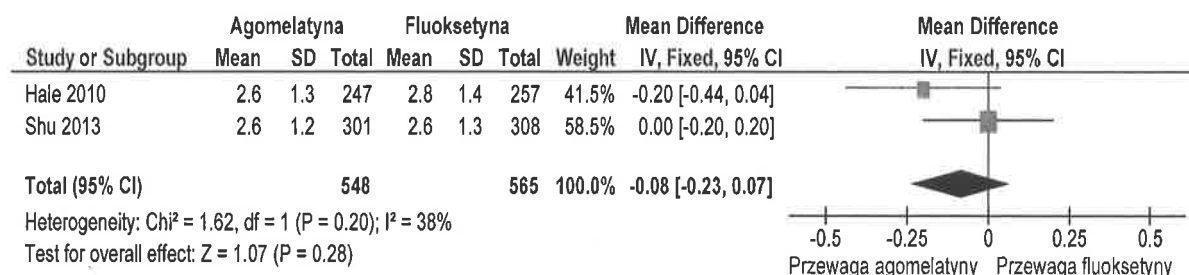
Tab. 9

Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: wartości początkowe i końcowe dotyczące nasilenia depresji wg skali CGI-S.

Badanie	WARTOŚĆ POCZĄTKOWA						WARTOŚĆ KOŃCOWA							
	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	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	1,00	2,6	1,3	247	2,8	1,4	257	0,10
Średnia różnica na końcu badania MD=-0,20 (-0,44; 0,04)														
Shu 2013	4,7	0,7	301	4,7	0,7	308	1,00	2,6	1,2	301	2,6	1,3	308	0,84
Średnia różnica na końcu badania MD=0,00 (-0,20; 0,20)														

Ryc. 5

Metaanaliza skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: nasilenie depresji wg skali CGI-S po zakończeniu terapii (wartość końcowa). Miara wyniku: średnia różnica.



9. Nasilenie lęku wg skali HAM-A

Metaanaliza dwóch badań nie wykazała znamiennej różnicy między grupą przyjmującą agomelatynę a przyjmującą fluoksetynę pod względem zmniejszenia nasilenia lęku wg skali HAM-A (Tab. 10; Ryc. 6). Ponadto w żadnym z badań nie wykazano również istotnej różnicy między grupami pod względem nasilenia lęku ocenionego skalą HAM-A po zakończeniu terapii agomelatyną i fluoksetyną (Tab. 11).

Tab. 10

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		
Hale 2010	-14,7	9,5	247	-14,2	10,3	257	0,57	-0,21 (-1,33; 0,91) p=0,71 I ² =0%
Shu 2013	-13,2	9,0	301	-13,2	9,6	308	1,00	

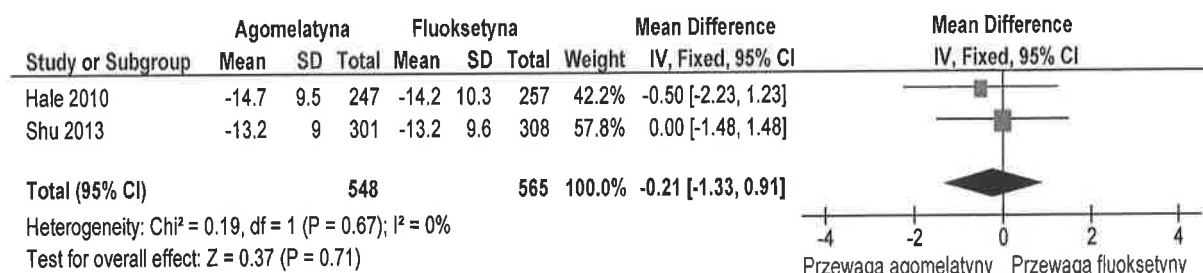
Tab. 11

Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: wartości początkowe i końcowe dotyczące nasilenia lęku wg skali HAM-A.

Badanie	WARTOŚĆ POCZĄTKOWA							WARTOŚĆ KOŃCOWA							
	Agomelatyna			Fluoksetyna				p	Agomelatyna			Fluoksetyna			
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	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)							
Shu 2013	24,8	6,7	301	24,4	6,9	308		11,6	8,9	301	11,1	9,5	308	0,50	
								Średnia różnica na końcu badania MD=0,50 (-0,96; 1,96)							

Ryc. 6

Metaanaliza skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: zmiana nasilenia lęku wg skali HAM-A. Miara wyniku: średnia różnica.



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.

Wyniki badania Shu 2013 wskazują na brak różnicy między agomelatyną a fluoksetyną pod względem poprawy jakości snu ocenionej podskalami kwestionariusza LSEQ po 8 tygodniach terapii (Tab. 12).

Tab. 12

Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: ocena snu wg podskal kwestionariusza LSEQ po 8 tygodniach terapii na podstawie badania Shu 2013.

Podskala	Agomelatyna (N=301)		Fluoksetyna (N=308)		MD (95%CI)	p
	średnia	SD	średnia	SD		
Podskala Zасыpienie (mm)						
Wartość początkowa	43,07	14,68	45,03	14,08	-	0,09
Wartość końcowa	36,41	18,49	36,62	19,22	-0,21 (-3,21; 2,79)	0,89
Podskala Jakość Snu (mm)						
Wartość początkowa	43,83	16,17	45,84	16,89	-	0,13
Wartość końcowa	34,87	20,06	35,62	21,16	-0,75 (-4,02; 2,52)	0,65
Podskala Samopoczucie Po Przebudzeniu (mm)						
Wartość początkowa	46,20	15,13	46,47	15,55	-	0,83
Wartość końcowa	38,85	19,27	37,87	19,92	0,98 (-2,13; 4,09)	0,54
Podskala Integralność Zachowania (mm)						
Wartość początkowa	48,66	15,62	49,83	16,96	-	0,38
Wartość końcowa	40,73	20,28	38,50	21,21	2,23 (-1,07; 5,53)	0,18

Tab. 13
Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: ocena snu wg podskali HAM-D₁₇.

Badanie	WARTOŚĆ POZĄTKOWA				WARTOŚĆ KOŃCOWA				ZMIANA															
	Agomelatyna	Fluoksetyna	Agomelatyna	Fluoksetyna	Agomelatyna	Fluoksetyna	Agomelatyna	Fluoksetyna	Agomelatyna	Fluoksetyna	Agomelatyna	Fluoksetyna	Agomelatyna	Fluoksetyna										
	śr.	SD	N	p	śr.	SD	N	p	śr.	SD	N	p	śr.	SD	N	p								
Hale 2010	4,9	1,3	247	4,9	1,3	257	1,00	1,00	1,4	1,7	247	1,8	1,8	1,9	257	0,01	0,01	-3,5	bd	247	-3,1	bd	257	-
<p>Średnia różnica na końcu badania MD=-0,40 (-0,71; -0,09)</p> <p>Średnia różnica dla zmian MD=-0,4</p>																								

Bezpieczeństwo agomelatyny w porównaniu z fluoksetyną

Analiza bezpieczeństwa wskazała na znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia nudności podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z fluoksetyną (RR=0,67; 95%CI: 0,46; 0,97; p=0,04; Tab. 14; Ryc. 13; Ryc. 14). Jednocześnie wykazano brak różnicy między grupą leczonych agomelatyną i leczonych fluoksetyną pod względem częstości występowania innych zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (Tab. 14; Ryc. 7; Ryc. 8; Ryc. 9; Ryc. 10; Ryc. 11; Ryc. 12; Ryc. 15; Ryc. 16; Ryc. 17; Ryc. 18; Ryc. 19).

Tab. 14

Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach Hale 2010, Shu 2013 i 022.

Badanie	Agomelatyna			Fluoksetyna				RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%	p		
Zdarzenia niepożądane łącznie									
Hale 2010	143	250	57,2	148	263	56,3	0,83	0,99 (0,89; 1,11) p=0,92 (Ryc. 7)	-
Shu 2013	143	310	46,1	147	310	47,4	0,75		
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
Hale 2010	10	250	4,0	14	263	5,3	0,48	0,86 (0,48; 1,53) p=0,86 (Ryc. 8)	-
Shu 2013	10	310	3,2	10	310	3,2	1,00		
Działania niepożądane leku									
Hale 2010	96	250	38,4	108	263	41,1	0,54	0,87 (0,74; 1,01) p=0,07 (Ryc. 9)	-
Shu 2013	93	310	30,0	116	310	37,4	0,05		
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych									
Hale 2010	10	252	4,0	17	263	6,5	0,20	0,75 (0,51; 1,11) p=0,15 (Ryc. 10)	-
Shu 2013	27	310	8,7	34	310	11,0	0,42		
022	3	133	2,3	3	137	2,2	1,00		
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności									
Hale 2010	7	252	2,8	13	263	4,9	0,26	0,96 (0,60; 1,55) p=0,88 (Ryc. 11)	-
Shu 2013	10	314	3,2	10	314	3,2	1,00		
022	14	133	10,5	10	137	7,3	0,40		
Ból głowy									
Hale 2010	40	250	16,0	30	263	11,4	0,13	1,30 (0,90; 1,86) p=0,16 (Ryc. 12)	-
Shu 2013	19	310	6,1	17	310	5,5	0,86		

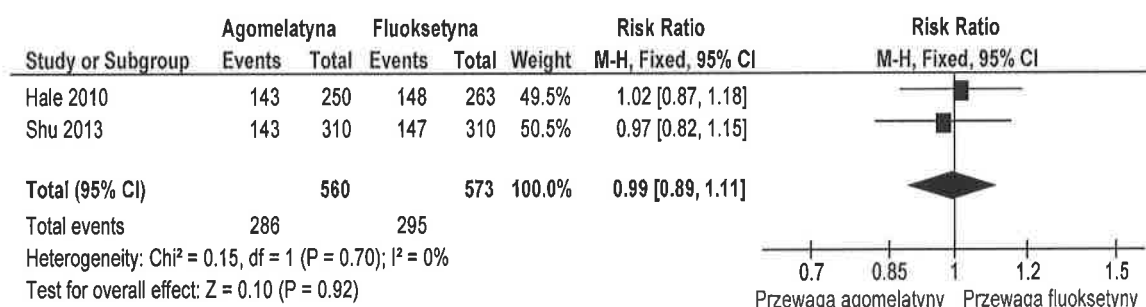
Badanie	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Nudności									
Hale 2010	20	250	8,0	30	263	11,4	0,19	0,67 (0,46; 0,97)	-0,04 (-0,07; -0,00)
Shu 2013	22	310	7,1	34	310	11,0	0,12	p=0,04 (Ryc. 13)	p=0,03 (Ryc. 14)
Infekcja górnych dróg oddechowych									
Hale 2010	10	250	4,0	2	263	0,8	0,02	2,31 (0,58; 9,14)	-
Shu 2013	9	310	2,9	7	310	2,3	0,80	p=0,23 (Ryc. 15)	-
Suchość w jamie ustnej									
Hale 2010	8	250	3,2	8	263	3,0	0,92	0,96 [0,49, 1,89]	-
Shu 2013	8	310	2,6	9	310	2,9	1,00	p=0,92 (Ryc. 16)	-
Zawroty głowy									
Hale 2010	7	250	2,8	9	263	3,4	0,69	1,16 (0,71; 1,92)	-
Shu 2013	24	310	7,7	18	310	5,8	0,43	p=0,55 (Ryc. 17)	-
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych									
Hale 2010	4	250	1,6	1	263	0,4	0,21	3,09 (0,63, 15,19)	-
Shu 2013*	2	310	0,7	1	310	0,4	1,00	p=0,16 (Ryc. 18)	-
Biegunka									
Hale 2010	7	250	2,8	7	263	2,7	0,92	1,05 (0,37; 2,96)	-
Senność									
Hale 2010	15	250	6,0	9	263	3,4	0,17	1,01 [0,32, 3,17]	-
Shu 2013	6	310	1,9	11	310	3,5	0,33	p=0,98 (Ryc. 19)	-
Bezsenna									
Shu 2013	9	310	2,9	8	310	2,6	1,00	1,13 (0,44; 2,88)	-
Ból brzucha									
Hale 2010	11	250	4,4	7	263	2,7	0,28	1,65 (0,65; 4,20)	-
Wymioty									
Hale 2010	5	250	2,0	7	263	2,7	0,77	0,75 (0,24; 2,34)	-
Grypa lub objawy grypopodobne									
Hale 2010	6	250	2,4	7	263	2,7	0,85	0,90 (0,31; 2,65)	-
Kołatanie serca									
Shu 2013	4	310	1,3	4	310	1,3	1,00	1,00 (0,25; 3,96)]	-
								p=1,00	-

Badanie	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Niepokój/lęk									
Shu 2013	5	310	1,6	6	310	1,9	1,00	0,83 (0,26; 2,70) p=0,76	-
Sedacja									
Shu 2013	5	310	1,6	4	310	1,3	1,00	1,25 (0,34; 4,61) p=0,74	-
Zapalenie nosogardzieli									
Shu 2013	4	310	1,3	5	310	1,6	1,00	0,80 (0,22; 2,95) p=0,74	-
Zaparcia									
Hale 2010	8	250	3,2	3	263	1,1	0,11	2,81(0,75; 10,46) p=0,12	-

*aktywność enzymów wątrobowych powyżej 3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu

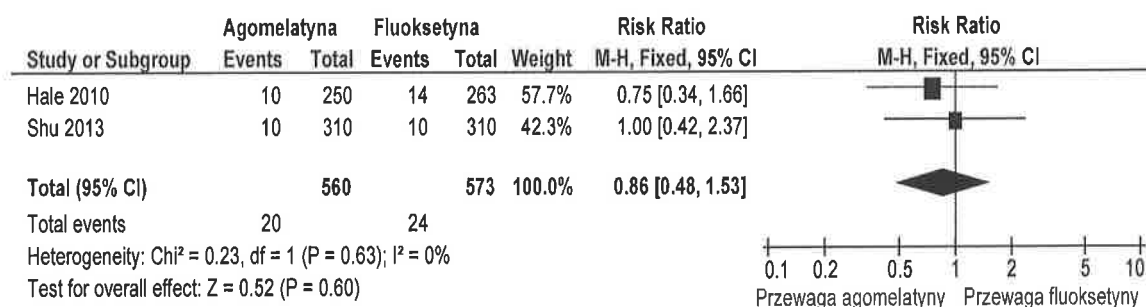
Ryc. 7

Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie. Miara wyniku: ryzyko względne.



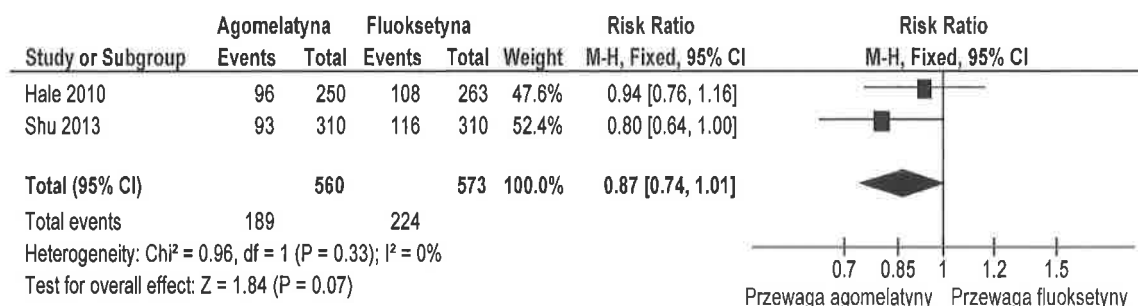
Ryc. 8

Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: ryzyko względne.



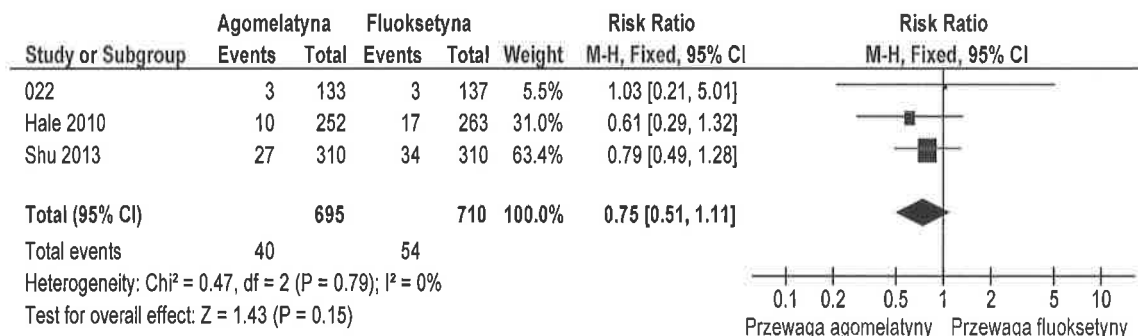
Ryc. 9

Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: częstość występowania działań niepożądanych leku. Miara wyniku: ryzyko względne.



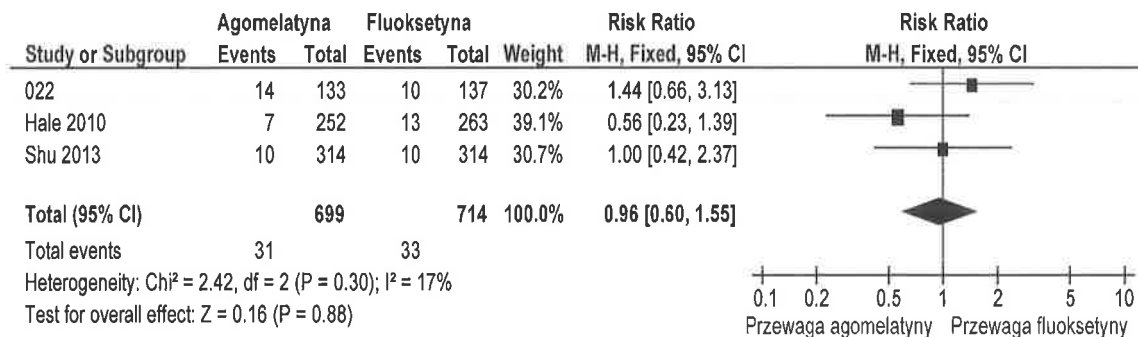
Ryc. 10

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



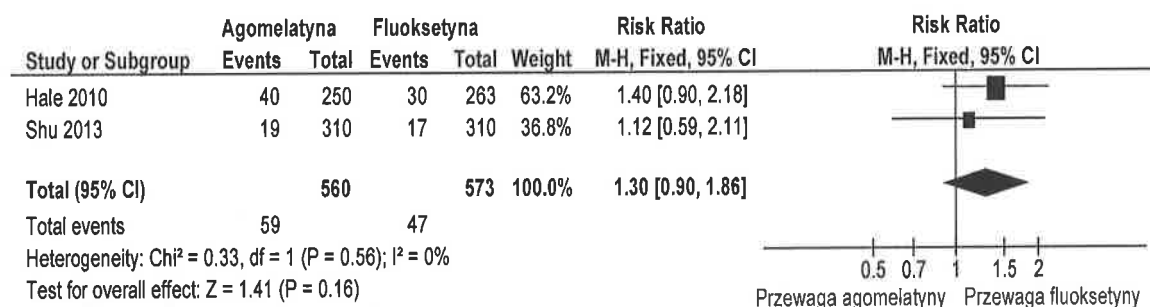
Ryc. 11

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



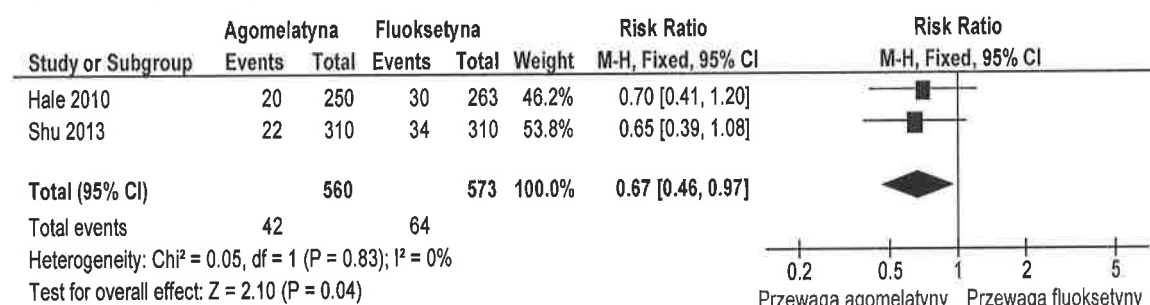
Ryc. 12

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



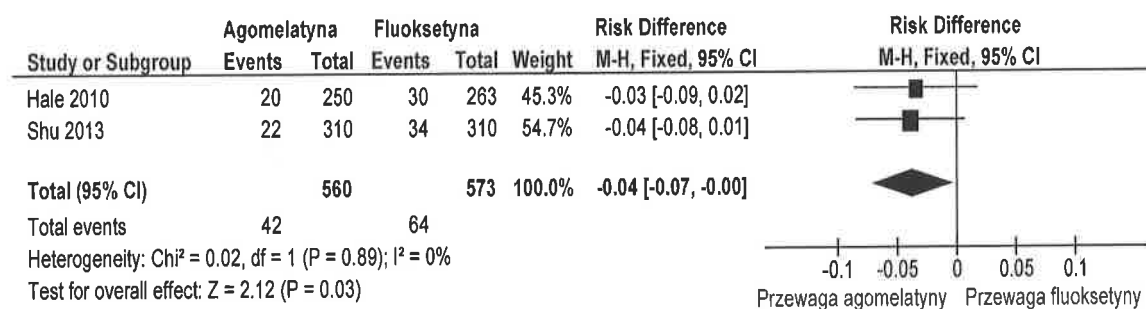
Ryc. 13

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



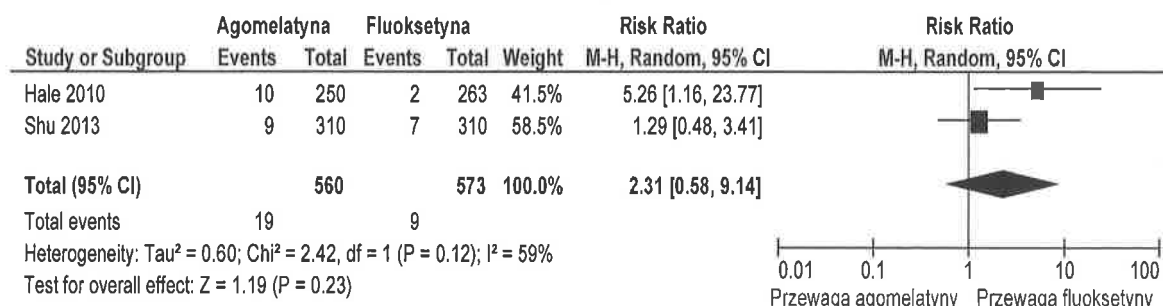
Ryc. 14

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



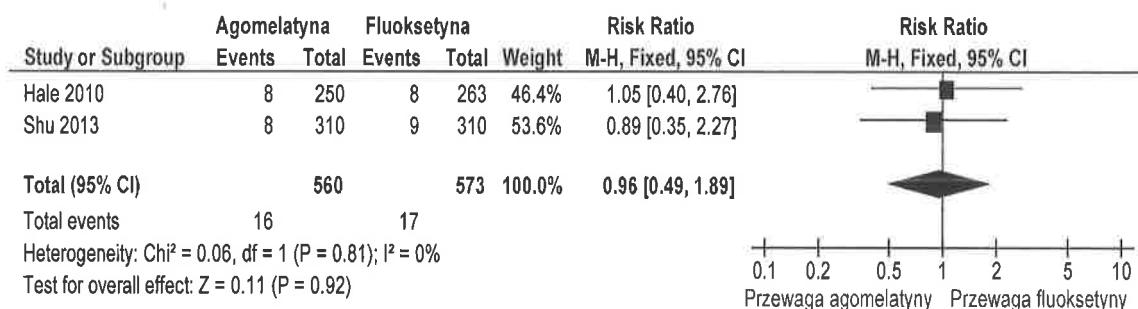
Ryc. 15

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



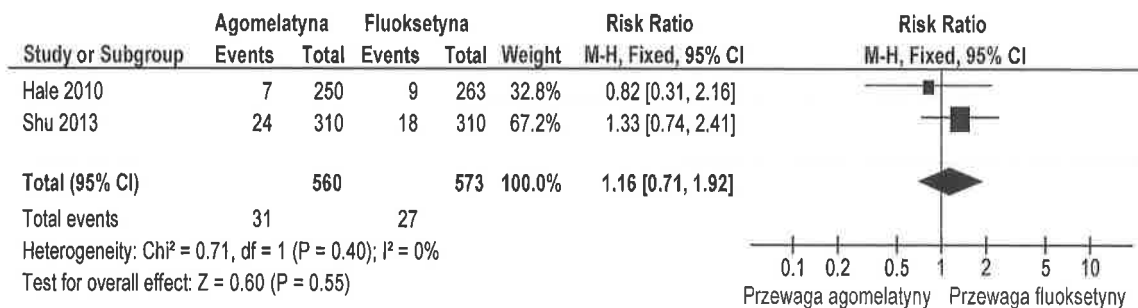
Ryc. 16

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



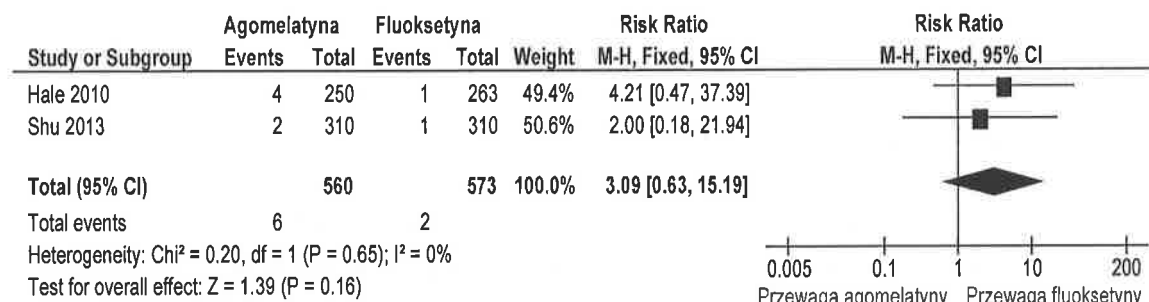
Ryc. 17

Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: częstość występowania zawrotów głowy. Miara wyniku: ryzyko względne.



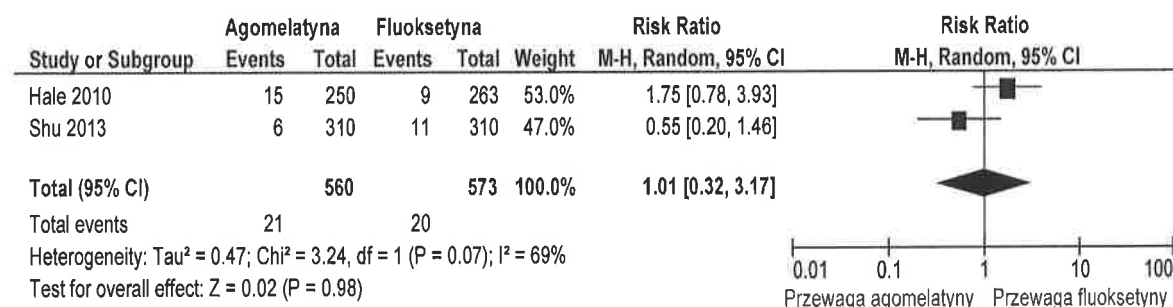
Ryc. 18

Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: częstość występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych. Miara wyniku: ryzyko względne.



Ryc. 19

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



Uwaga 2

Przeegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności odnośnie ich selekcji w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku, tj. populacja w przeglądzie jest szersza od tej określonej we wniosku. Populacja określona w schemacie PICO (Tabela 1 w analizie klinicznej wnioskodawcy) oraz w kryteriach kwalifikacji badań (Rozdział 3.2 Analizie Klinicznej Wnioskodawcy) obejmuje „dorosłych z dużym epizodem depresyjnym (czyli tzw. depresją typu MDD, ang. *major depressive disorder*)”, bez uwzględnienia „widocznych w obrazie klinicznym objawów zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii”, tak jak jest to określone we wniosku refundacyjnym (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Komentarz

Analiza kliniczna (AK) dotyczy wskazania: leczenie dużych epizodów depresyjnych (czyli tzw. depresji typu MDD, ang. *major depressive disorder*), które jest wskazaniem restrykcyjnym. Natomiast proponowane brzmienie wskazania refundacyjnego ma na celu wskazanie grupy chorych, która odniesie największe korzyści z nowej technologii, zgodnie z sugestią Rady Przejrzystości z lutego 2012 r., pozycjonowaniem leku w polskich wytycznych a także opiniami ekspertów klinicznych.

Przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny w populacji pacjentów z MDD i widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii nie jest możliwe ze względu na brak odpowiednich danych. W żadnym z 12 badań (11 badań włączonych do AK oraz badanie Shu 2013) kwalifikujących się do analizy klinicznej, kryteria kwalifikacji nie były zawężone do pacjentów z MDD i widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii. We wszystkich badaniach, w tym również w badaniach projektowanych do oceny skuteczności agomelatyny w łagodzeniu powyższych objawów (m.in. badanie Lemoine 2007 – zaburzenia snu), głównym kryterium kwalifikacji było rozpoznanie depresji typu MDD wg klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM-IV, ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition*). Dodatkowymi kryteriami kwalifikacji do badań było nasilenie objawów depresji wg Skali Oceny Depresji Hamiltona (HAM-D), Skali Oceny Depresji Montgomery-Asberg (MADRS) i Skali Ogólnej Oceny Klinicznej (CGI).

Wyszczególnione we wskazaniu refundacyjnym: lęk, anhedonia i zaburzenia snu, są często obserwowane u pacjentów z epizodem depresyjnym. Anhedonia jest jednym z najważniejszych objawów depresji. Natomiast zaburzenia snu, w tym bezsenność (występująca u ok. 80% pacjentów z depresją) oraz nadmierna senność w ciągu dnia, bardzo często towarzyszą depresji.¹ Silny związek między depresją a anhedonią i zaburzeniami snu został uwzględniony w kryteriach diagnostycznych jednobiegunowych zaburzeń depre-

syjnych w klasyfikacji DSM-IV² oraz ICD-10³. Również lęk niemal zawsze towarzyszy depresji, a ponadto często jest jej najbardziej widocznym objawem.⁴ Częstość występowania objawów lękowych u chorych na depresję może wynosić nawet 95%.⁵ O stopniu zależności depresji i zaburzeń lękowych świadczyć mogą objawy występujące jednocześnie w kryteriach diagnostycznych obu chorób m.in.: drażliwość, niepokój, bezsenność, męczliwość. Jednakże aktualnie obowiązujące systemy klasyfikacyjne DSM-IV i ICD-10 nie uwzględniają lęku w opisach jednobiegunowych zaburzeń afektywnych. Wyłączenie lęku spośród kryteriów rozpoznawczych tych zaburzeń było podyktowane względami metodologicznymi — było ono warunkiem zapewnienia rozdzielności kryteriów.⁵

Zgodnie z powyższym populacja w badaniach agomelatyny zakwalifikowanych do AK najprawdopodobniej w znacznej części odpowiada populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym. Oznacza to, że uzyskane wyniki analizy można bezpośrednio odnieść do populacji wskazanej we wniosku. Ponadto w analizie klinicznej zestawiono wyniki badań klinicznych dt. skuteczności agomelatyny w łagodzeniu lęku, anhedonii oraz zaburzeń snu (Rozdział 4.2.7, 4.2.8 i 4.2.9 Analizy Klinicznej).

Uwaga 3

Analiza ekonomiczna w analizie podstawowej nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia):

- a) *brak wskazania źródła danych dla wartości tabeli „ICUR podstawowy” znajdującej się w skoroszytcie „Oszacowanie parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego”, w arkuszu „Do ekstrakcji danych”,*
- b) *brak makra 8 wskazanego w skoroszytcie „Oszacowanie parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego”, [REDACTED]*
- c) *Brak obliczeń dla analizy progowej [REDACTED]*
- d) *w przypadku analizy PSA po próbie wykonania kalkulacji pojawia się błąd Runtime error '6': Overflow.*

Komentarz

Do podpunktu a):

Początkowo opisany skoroszyt służył analitykowi do opracowywania danych wejściowych a także wyjściowych modelu. Wymieniony arkusz „Do ekstrakcji danych” zawierał dane wyjściowe modelu wyodrębnione na potrzeby edycji dokumentu tekstowego bądź dalszych kalkulacji. Wszystkie właściwe dane wyjściowe z modelu zamieszczono w dokumencie tekstowym zawierającym analizę ekonomiczną.

Do podpunktu b):

Zidentyfikowano błąd edycyjny ([REDACTED]). Polecenie w wymienionym arkuszu powinno brzmieć: „Wstaw progowy koszt dawki z modelu dla perspektywy wspólnej, uruchom makro 9” (zamiast „Wstaw progowy koszt dawki z modelu dla perspektywy wspólnej, uruchom makro 8”).

Do podpunktu c):

[REDACTED]

Do podpunktu d):

W wykonanej analizie ekonomicznej nie wykonywano analizy probabilistycznej tym samym nie sprawdzano poprawności funkcjonowania oszacowań dla PSA.

Uwaga 4 i 5

Analiza wrażliwości analizy ekonomicznej nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

Analiza wrażliwości analizy ekonomicznej nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).

Komentarz

Przeprowadzono analizę wrażliwości dla wybranych parametrów wymienionych w Tab. 41 analizy ekonomicznej, które uznano za najbardziej niepewne.

Zgodnie z wytycznymi AOTM „analiza wrażliwości powinna dotyczyć przede wszystkim tych danych wejściowych, dla których miary rozrzutu i niepewność oszacowań są największe”.

Wytypowane parametry wraz z uzasadnieniem i danymi wejściowymi zamieszczono w Tab. 15.

Pozostałe parametry uwzględnione w analizie uznano za wiarygodne i nie testowano ich zmiany w analizie wrażliwości.

Tab. 15

Parametry analizy wrażliwości uwzględnione w analizie ekonomicznej.

Obszar	Uzasadnienie	Zmieniany parametr	Wartości zmienione*	Źródło danych
Brak uwzględnienia objawów odstawiennych	Ze względu na brak danych z badań klinicznych porównujących bezpośrednio agomelatynę z większością komparatorów, co wymuszało wykonanie założeń w scenariuszu podstawowym. Należy mieć na uwadze, że zgodnie z założeniami w scenariuszu podstawowym objawy odstawienne występowały rzadziej u pacjentów leczonych agomelatyną	Odsetek pacjentów z zaburzeniami odstawiennymi	0% agomelatyna i 0% komparator	Założenie
Brak uwzględnienia zaburzeń snu	Podobnie jak przy braku objawów odstawiennych dane dotyczące występowania były niepewne - zostały zaczerpnięte z publikacji wtórnej ze względu na brak tych wyników w publikacjach pierwotnych	Odsetek pacjentów z zaburzeniami snu	0% agomelatyna i 0% komparator	Założenie
Koszt leczenia depresji podczas epizodu depresji	Koszt epizodu depresji ze względu na brak opublikowanych danych kosztowych dotyczących leczenia depresji w Polsce oraz duże znaczenie tego kosztu dla wyników analizy	Miesięczny koszt leczenia epizodu depresji	- 4371,16 zł - 5054,66 zł	+/- odchylenie standardowe
Koszt leczenia depresji w okresie remisji	Koszt leczenia depresji w fazie remisji podobnie jak wyżej nie odnaleziono polskich badań szacujących koszty leczenia u pacjentów z depresją	Miesięczny koszt leczenia depresji w okresie remisji	- 58,75 zł - 67,75 zł	+/- odchylenie standardowe
Koszty pośrednie	Uwzględnienie kosztów pośrednich ze względu na znaczny wpływ depresji na funkcjonowanie społeczne chorego, analiza z perspektywy społecznej pozwalała w pełni odzwierciedlić dodatkowe korzyści ekonomiczne skutecznego leczenia depresji	Koszt pośredni leczenia epizodu depresji	1991,31 zł	Kiejna 2001 ⁶ po korekcie o wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych
Stopa dyskontowa	Zróżnicowanie zgodnie z wytycznymi AOTM	Stopa dyskontowa	- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych - 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych - 0% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów	Wytyczne AOTM
Użyteczności stanów zdrowia	Odnaleziono drugi zestaw, który często pojawiał się w analizach ekonomicznych, tym samym zaplanowano przetestowanie zmianę tego parametru w analizie wrażliwości	Użyteczność stanu zdrowia	Stan remisji: 0,8 Stan epizod depresji: 0,55	Revicki 1998 ⁷

* jeśli w komórce występuje „-” symbolizuje ona analizowanie więcej niż jednego scenariusza dla danego parametru wraz z podaniem wartości dla każdego z analizowanych scenariuszy

Uwaga 6

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (BIA) nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. a Rozporządzenia).


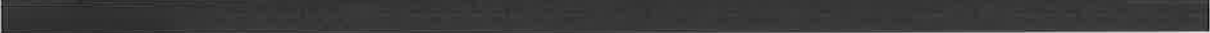
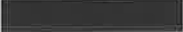
Komentarz

Oszacowanie populacji zamieszczono w rozdziale 2.3.2 analizy wpływu na budżet. [REDAKTOWANE] obecnie w Polsce liczba chorych na depresję leczonych farmakologicznie wynosi ok. [REDAKTOWANE]. Jest mało prawdopodobne by liczba chorych leczonych farmakologicznie w Polsce w kolejnych latach zmieniała się znacząco (brak jest podstaw do wnioskowania o zmieniającym się zapotrzebowaniu na leczenie depresji w Polsce). Można tym samym uznać, że [REDAKTOWANE] liczba dotyczy rocznej liczby chorych wymagających leczenia.


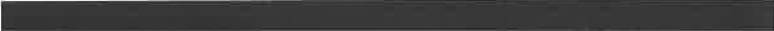
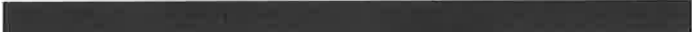


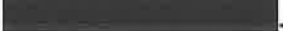
Uznano, że populacja obecnie stosujących farmakologiczne leczenie w depresji jest bardziej odpowiednia niż szacowanie populacji na podstawie danych epidemiologicznych. Jest mało prawdopodobne by chory wymagający leczenia farmakologicznego nie otrzymał leku biorąc pod uwagę duży wybór leków antydepresyjnych o różnych mechanizmach działania w refundacji. Tym samym jest mało prawdopodobne, by wprowadzenie do refundacji jakiegokolwiek leku mogło doprowadzić do rozpoczęcia leczenia u chorych dotychczas nie korzystających z leczenia farmakologicznego.



Uwaga 7

BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku. 



Komentarz

W analizie założono, że sprzedaż agomelatyny w drugim roku (2015) pozwoli na roczną terapię dla  pacjentów. 
. W kolejnych latach liczba leczonych pacjentów będzie wynosiła  rocznie, czyli  pacjentów będzie docelową roczną populacją dla agomelatyny po osiągnięciu stanu równowagi .

Uwaga 8

BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny. Autorzy BIA podają oszacowanie rocznej liczebności populacji w postaci „pacjentolat” (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Komentarz

Brak jest danych o średnim czasie leczenia chorego na depresję w Polsce. Przyjmując założenie o długotrwałym leczeniu depresji można przyjąć, że jeden pacjentorok terapii odpowiada jednemu pacjentowi stosującemu leczenie. Takie założenie oparto na podstawie schematu leczenia depresji (Tab. 16). Tym samym [] pacjentów będzie generowało zużycie wynoszące [] pacjentolat terapii, natomiast zużycie w 1. roku refundacji będzie odpowiadało rocznemu zużyciu generowanemu przez [] pacjentów (Tab. 17).

Tab. 16

Czas leczenia depresji na podstawie Świącicki 2006.⁸

Faza terapii	Czas trwania terapii
Faza aktywnego leczenia	6-10 tygodni
Faza utrwalania poprawy	6-9 miesięcy
Faza zapobiegania nawrotom	12-36 miesięcy (lub dłużej)

Tab. 17

Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Pierwszy rok refundacji	Drugi rok refundacji
[]	[]

Uwaga 9

Nie wszystkie przedłożone analizy zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającą jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji. W analizie racjonalizacyjnej wykorzystano mechanizm oszczędności wynikających z wprowadzenia odpowiedników dla [REDACTED]

[REDACTED] Ponadto nie podano szczegółowego linku do danych przedstawionych w Tab. 3. Koszty refundacji [REDACTED] w 2011, 2012 i 2013 roku [PLN] (§ 8 pkt. 1 Rozporządzenia).

Komentarz

O terminie wygaśnięcia patentu [REDACTED]
[REDACTED] W fazie rozwoju preparatu [REDACTED]
[REDACTED] Na stronie firmy zamieszczono informację o pozytywnym zakończeniu badania 1 fazy [REDACTED]

Dane o kosztach refundacji w latach 2011-2013 dla [REDACTED] zaczerpnięto ze strony NFZ. Dane te są publikowane przez NFZ w formie komunikatów w związku z art. 63 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. (DzU nr 122 poz. 696) o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, zmieniającym art. 102 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej, który nakłada obowiązek "podawania co miesiąc do publicznej wiadomości informacji o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN". Poniżej zamieszczono szczegółowe linki do komunikatów na stronie NFZ:

- dla 2011 roku
[http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4835;](http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4835)
- dla 2012 roku
[http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5537;](http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5537)
- dla 2013 roku dostępne były dane od stycznia do sierpnia 2013 roku (o czym poinformowano w podpisie tabeli)
[http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5798 .](http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5798)

Spis tabel

Tab. 1 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: zmiana nasilenia depresji wg skali HAM-D ₁₇	7
Tab. 2 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: wartości początkowe i końcowe dotyczące nasilenia depresji wg skali HAM-D ₁₇	7
Tab. 3 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D ₁₇	8
Tab. 4 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D ₁₇	9
Tab. 5 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: zmiana stanu klinicznego pacjenta wg skali CGI-I.....	9
Tab. 6 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali CGI-I.....	10
Tab. 7 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: odsetek pacjentów z remisją wg skali CGI-I.....	11
Tab. 8 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: zmiana nasilenia depresji wg skali CGI-S.....	11
Tab. 9 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: wartości początkowe i końcowe dotyczące nasilenia depresji wg skali CGI-S.....	11
Tab. 10 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: zmiana nasilenia lęku wg skali HAM-A.....	12
Tab. 11 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: wartości początkowe i końcowe dotyczące nasilenia lęku wg skali HAM-A.....	12
Tab. 12 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: ocena snu wg podskal kwestionariusza LSEQ po 8 tygodniach terapii na podstawie badania Shu 2013.....	13
Tab. 13 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: ocena snu wg podskali HAM-D ₁₇	14
Tab. 14 Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach Hale 2010, Shu 2013 i 022.....	15
Tab. 15 Parametry analizy wrażliwości uwzględnione w analizie ekonomicznej.....	26
Tab. 16 Czas leczenia depresji na podstawie Świącicki 2006.....	29
Tab. 17 Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	29

Spis rycin

Ryc. 1 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: zmiana nasilenia depresji wg skali HAM-D ₁₇ . Miara wyniku: średnia różnica.....	8
Ryc. 2 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D ₁₇ . Miara wyniku: ryzyko względne.	8
Ryc. 3 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: zmiana stanu klinicznego pacjenta wg skali CGI-I. Miara wyniku: średnia różnica.	10
Ryc. 4 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali CGI-I. Miara wyniku: ryzyko względne.	10
Ryc. 5 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: nasilenie depresji wg skali CGI-S po zakończeniu terapii (wartość końcowa). Miara wyniku: średnia różnica.	12
Ryc. 6 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: zmiana nasilenia lęku wg skali HAM-A. Miara wyniku: średnia różnica.	13
Ryc. 7 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie. Miara wyniku: ryzyko względne.....	17
Ryc. 8 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: ryzyko względne.....	17
Ryc. 9 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: częstość występowania działań niepożądanych leku. Miara wyniku: ryzyko względne.....	18
Ryc. 10 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: ryzyko względne.	18
Ryc. 11 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: częstość przerywania leczenia z powodu braku skuteczności. Miara wyniku: ryzyko względne.	18
Ryc. 12 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: częstość występowania bólu głowy. Miara wyniku: ryzyko względne.	19
Ryc. 13 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: częstość występowania nudności. Miara wyniku: ryzyko względne.	19
Ryc. 14 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: częstość występowania nudności. Miara wyniku: różnica ryzyka.....	19
Ryc. 15 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych. Miara wyniku: ryzyko względne.....	20
Ryc. 16 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: częstość występowania suchości w jamie ustnej. Miara wyniku: ryzyko względne.	20
Ryc. 17 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: częstość występowania zawrotów głowy. Miara wyniku: ryzyko względne.....	20
Ryc. 18 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: częstość występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych. Miara wyniku: ryzyko względne.....	21
Ryc. 19 Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: częstość występowania senności. Miara wyniku: ryzyko względne.....	21

Piśmiennictwo

- ¹ Heitzman J. Zaburzenia snu – przyczyna czy skutek depresji? *Psychiatria Polska* 2009;XLIII(5):499–11.
- ² American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, fourth edition. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- ³ World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders*. World Health Organization, Geneva 1992
- ⁴ <http://online.synapsis.pl/Lek-depresyjny-paniczny-nerwicowy/Lek-depresyjny.html> [dostęp 11.09.2013]
- ⁵ Jaeschke R, Siwek M, Grabski B, Dudek D. Współwystępowanie zaburzeń depresyjnych i lękowych. *Psychiatria* 2010;7(5):189–97.
- ⁶ Kiejna A, Rybakowski J, Czech M, Faluta T, Pachocki R: Ocena prospektywna przebiegu depresji i jej nawrotów. Skutki kliniczne, społeczne i ekonomiczne. *Psychiatr. Pol.* 2001;35:181–186.
- ⁷ Revicki DA, Wood M. Health state utilities for patients with depression. *J Affect Disord.* 1998;48:25-36.
- ⁸ Święcicki Ł. Strategia postępowania terapeutycznego w depresji. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2006, tom 6, nr 4: str. 171-175.

[Redacted text block]

