

Wortioksetyna (Brintellix[®]) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych

Analiza kliniczna

Warszawa, 2018

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/ fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Lundbeck Poland Sp. z o.o., ul. Marszałkowska 142,
00-061 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	8
Streszczenie	10
1 Cel opracowania	13
2 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych.....	14
2.1 Metodyka	14
2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	14
2.1.2 Selekcja informacji.....	15
2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	16
2.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania	17
2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych.....	17
2.1.6 Strategia ekstrakcji danych	18
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych.....	18
2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji	18
2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych.....	19
2.2.3 Ocena wiarygodności badań.....	23
2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych	23
2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych.....	25
3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji	26
3.1 Metodyka	26
3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	26
3.1.2 Selekcja informacji.....	27
3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	27
3.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania	29
3.1.5 Ocena jakości informacji	29
3.1.6 Strategia ekstrakcji danych	30
3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	30
3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji badań	30
3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych.....	33
3.2.3 Charakterystyka włączonych badań	37
3.2.4 Ocena jakości danych	40
3.2.5 Ocena wiarygodności badań.....	41
4 Przegląd badań pierwotnych dla komparatorów – etap I	42
4.1 Metodyka	42
4.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	42
4.1.2 Selekcja informacji.....	42

4.1.3	Kryteria włączenia do opracowania – etap I	42
4.1.4	Kryteria wykluczenia z opracowania – etap I	43
4.1.5	Ocena jakości informacji	44
4.1.6	Strategia ekstrakcji danych	44
4.2	Wyniki przeglądu badań pierwotnych	44
4.2.1	Wyniki wyszukiwania i selekcji badań	44
4.2.2	Charakterystyka włączonych badań	46
4.2.3	Ocena jakości danych	48
4.2.4	Ocena wiarygodności badań	48
5	Przegląd badań pierwotnych dla komparatorów – etap II	50
5.1	Metodyka	50
5.1.1	Źródła danych i strategia wyszukiwania	50
5.1.2	Selekcja informacji	50
5.1.3	Kryteria włączenia do opracowania – etap II	50
5.1.4	Kryteria wykluczenia z opracowania – etap II	51
5.1.5	Ocena jakości informacji	52
5.1.6	Strategia ekstrakcji danych	52
5.2	Wyniki przeglądu badań pierwotnych	52
5.2.1	Wyniki wyszukiwania i selekcji badań	52
5.2.2	Charakterystyka włączonych badań	53
5.2.3	Ocena jakości danych	55
5.2.4	Ocena wiarygodności badań	55
6	Analiza heterogeniczności badań	56
6.1	Heterogeniczność kliniczna	57
6.2	Heterogeniczność metodyczna	58
6.3	Podsumowanie	58
7	Strategia analizy badań	60
8	Analiza skuteczności eksperymentalnej	62
8.1	Wortioксеtyna vs agomelatyna – porównanie bezpośrednie	62
8.1.1	Nasilenie depresji wg skali MADRS	62
8.1.2	Nasilenie lęku wg skali HAM-A	62
8.1.3	Nasilenie depresji wg skali CGI-5	63
8.1.4	Stan pacjenta wg skali CGI-I	64
8.1.5	Ocena ogólnej sprawności życiowej wg skali SDS	65
8.1.6	Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D	65
8.1.7	Ocena ograniczenia w pracy wg kwestionariusza WLQ	66
8.1.8	Ocena funkcjonowania w rodzinie wg skali DFFS	67
8.1.9	Odpowiedź na leczenie wg MADRS	68

8.1.10	Remisja wg MADRS	69
8.2	Wortioксеtyna vs sertralina/wenlafaksyna – porównanie pośrednie	70
8.2.1	Remisja.....	70
8.2.2	Odpowiedź na leczenie	71
9	Analiza skuteczności praktycznej	72
9.1	Pirdogan Aydin 2018	72
9.2	Yelken 2017	72
10	Analiza bezpieczeństwa.....	73
10.1	Wortioксеtyna vs agomelatyna	73
10.1.1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	73
10.1.2	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	73
10.1.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	74
10.1.4	Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych.....	74
10.1.5	Zgony.....	75
10.1.6	Zachowania samobójcze.....	75
10.1.7	Mysli samobójcze z samookaleczaniem	76
10.1.8	Nudności	76
10.1.9	Ból głowy	77
10.1.10	Zawroty głowy	77
10.1.11	Senność	78
10.1.12	Zdarzenia niepożądane związane ze snem	78
10.1.13	Zdarzenia niepożądane związane z funkcjami seksualnymi	79
10.1.14	Zmiany istotne klinicznie.....	79
10.2	Wortioксеtyna vs sertralina/wenlafaksyna – porównanie pośrednie	80
10.2.1	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	80
11	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	82
11.1	Wortioксеtyna vs wenlafaksyna	82
11.1.1	Dowolne zdarzenia niepożądane.....	82
11.1.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	82
11.1.3	Przerwanie leczenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi	83
11.1.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	84
11.1.5	Zgony.....	85
11.1.6	Zdarzenia niepożądane związane z dysfunkcją seksualną	86
11.1.7	Zachowania samobójcze.....	87
11.1.8	Nudności	87
11.1.9	Ból głowy	89
11.1.10	Nadmierna potliwość.....	90
11.1.11	Zawroty głowy	90

11.1.12	Suchość w ustach	91
11.1.13	Przypadkowe przedawkowanie	93
11.1.14	Zmniejszony apetyt	93
11.1.15	Zaparcia	94
11.1.16	Biegunka	95
11.1.17	Bezsennność	95
11.1.18	Wymioty	96
11.1.19	Zmęczenie.....	97
11.1.20	Zapalenie nosogardzieli.....	97
11.1.21	Niewyraźne widzenie	98
11.1.22	Anorgazmia	98
11.1.23	Opóźnienie ejakulacji.....	99
11.1.24	Zaburzenie erekcji	99
11.1.25	Drgawki	100
12	Ograniczenia.....	101
13	Dyskusja	103
13.1	Dostępne dane i wykorzystane metody	103
13.2	Wyniki	104
13.2.1	Analiza skuteczności eksperymentalnej.....	104
13.2.2	Analiza skuteczności praktycznej	107
13.2.3	Podstawowa analiza bezpieczeństwa.....	107
13.2.4	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	109
14	Wnioski.....	111
15	Aneks 1. Strategie przeszukiwania baz danych	112
15.1	Przegląd dla interwencji	112
15.2	Przegląd dla komparatorów – etap I.....	113
15.3	Przegląd dla komparatorów – etap II	117
16	Prace włączone do opracowania	121
16.1	Opracowania wtórne	121
16.2	Badania pierwotne	121
17	Aneks 2. Prace wykluczone z opracowania	127
17.1	Opracowania wtórne	127
17.2	Badania pierwotne	132
18	Aneks 3. Klasyfikacja doniesień naukowych	151
19	Aneks 4. Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa.....	152
20	Aneks 5. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR	153
21	Aneks 6. Szczegółowa ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania	156

22	Aneks 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane	157
23	Aneks 8. Skale i kwestionariusze uwzględnione w raporcie	159
23.1	Skala DFFS	159
23.2	Kwestionariusz WLQ.....	160
23.3	EuroQol-5D	160
23.4	Testy stosowane w ocenie funkcji poznawczych.....	161
23.5	Skala oceny depresji Hamiltona (HAM-D)	161
23.6	Skala SDS.....	164
23.7	Skala HAM-A	165
23.8	Skala MADRS	167
23.9	Skala CGI	167
23.10	Skala CSFQ-14	168
23.11	Skala QIDS-SR-16	172
24	Aneks 9. Kryteria diagnostyczne DSM-IV	176
25	Aneks 10. Oszacowanie odsetka pacjentów osiągających remisję w badaniu Kasper 2013 177	
26	Aneks 11. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	178
26.1	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów	178
26.2	Charakterystyka początkowa pacjentów	182
26.3	Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji	184
26.4	Chorzy, którzy nie ukończyli badania	186
26.5	Opis punktów końcowych	188
26.6	Randomizacja i zaślepienie badań.....	190
26.7	Hipoteza zerowa i typ analizy	192
26.8	Sposób postępowania z danymi utraconymi	194
27	Aneks 12. Porównanie wortioksetyna vs escitalopram (w populacji pacjentów wcześniej leczonych).....	196
27.1	Analiza skuteczności	196
27.1.1	Ocena funkcji poznawczych przy wykorzystaniu testu podstawiania cyfr (DSST)	196
27.1.2	Ocena funkcjonowania wg skali UPSA-B.....	196
27.1.3	Ocena funkcji poznawczych – punkt złożony	197
27.1.4	Ocena funkcji poznawczych wg RAVLT (zdolność do przyswojenia).....	197
27.1.5	Ocena funkcji poznawczych wg RAVLT (pamięć po czasie).....	198
27.1.6	Ocena funkcji poznawczych wg TMT-A	198
27.1.7	Ocena funkcji poznawczych wg TMT-B	199
27.1.8	Ocena funkcji poznawczych wg testu Stroop'a (kolory i słowa zgodne).....	199
27.1.9	Ocena funkcji poznawczych wg testu Stroop'a (kolory i słowa niezgodne)	200
27.1.10	Ocena funkcji poznawczych wg SRT	200
27.1.11	Ocena funkcji poznawczych wg CRT	201

27.1.12	Ocena funkcji poznawczych wg PDQ-D.....	201
27.1.13	Ocena funkcji poznawczych wg PHQ-9.....	202
27.1.14	Ocena funkcji poznawczych wg FAST.....	202
27.1.15	Ocena funkcjonowania w sferze seksualnej wg skali CSFQ-14.....	203
27.1.16	Prawidłowe funkcjonowanie w sferze seksualnej.....	203
27.1.17	Nasilenie depresji wg skali CGI-5.....	204
27.1.18	Klinicznie istotna odpowiedź CSFQ-14.....	205
27.1.19	Remisja wg MADRS.....	205
27.1.20	Remisja wg CGI-5.....	206
27.2	Analiza bezpieczeństwa.....	207
27.2.1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	207
27.2.2	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	207
27.2.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	208
27.2.4	Nudności.....	208
27.2.5	Bóle głowy.....	209
27.2.6	Zawroty głowy.....	209
27.2.7	Świąd.....	210
27.2.8	Drażliwość.....	210
27.2.9	Zmęczenie.....	211
27.2.10	Niepokój.....	211
27.2.11	Bezsenna noc.....	212
Spis rysunków.....		213
Spis tabel.....		215
Bibliografia.....		221

Wykaz skrótów i akronimów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
ANCOVA	analiza kowariancji (ang. <i>analysis of covariance</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APTS	wszyscy pacjenci leczenia (ang. <i>all patients treated set</i>)
b.d.	brak danych
CGI-I	skala CGI, komponenta mierząca odpowiedź na terapię (ang. <i>Clinical Global Impression - Improvement</i>)
CGI-S	skala CGI, komponenta mierząca ciężkość choroby (ang. <i>Clinical Global Impression - Severity</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRT	test czasu wyboru (ang. <i>Choice Reaction Time</i>)
CSFQ-14	Krótki Kwestionariusz Zmian Funkcji Seksualnych (ang. <i>Changes in Sexual Functioning Questionnaire short-form</i>)
DFFS	Skala Depresji i Funkcjonowania w Rodzinie (ang. <i>Depression and Family Functioning Scale</i>)
DSM-IV-TR	Kryteria diagnostyczne DSM-IV-TR
DSST	test podstawiania cyfr (ang. <i>digit symbol substitution test</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D (ang. <i>EuroQol-5D</i>)
FAST	krótki test funkcji poznawczych (ang. <i>Functioning Assessment Short Test</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U. S. Food and Drug Administration</i>)
HAM-A	Skala Oceny Lęku Hamiltona (ang. <i>The Hamilton Anxiety Rating Scale</i>)
HAM-D	skala Oceny Depresji Hamiltona (ang. <i>The Hamilton Rating Scale for Depression</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ITT	populacja pacjentów, u których przeprowadzono randomizację (ang. <i>intention to treat</i>)
LOCF	ekstrapolacja ostatniej obserwacji (ang. <i>last observation carried forward</i>)
MADRS	skala depresji Montgomery-Asberg (ang. <i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i>)
MAOI	inhibitory oksydazy monaminowej (ang. <i>monoamine oxidase inhibitors</i>)
MD	różnica średnich (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	Międzynarodowy Wywiad Neuropsychiatryczny (ang. <i>Mini-International Neuropsychiatric Interview</i>)
mITT	zmodyfikowana populacja ITT (ang. <i>modified intention to treat population</i>)
MMRM	mieszany model powtarzalnych pomiarów (ang. <i>mixed model for repeated measurements</i>)
n	liczba zdarzeń
N	liczba badanych
n.d.	nie dotyczy

NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p.p.	punkty procentowe
PDQ-D	Kwestionariusz Postrzeganych Deficytów (ang. <i>Perceived Deficits Questionnaire - Depression</i>)
PHQ-9	kwestionariusz zdrowia pacjenta (ang. <i>Patient Health Questionnaire</i>)
PICOS	akronim dla: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes, study</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SDS	skala niepełnosprawności Sheehan (ang. <i>Sheehan Disability Scale</i>)
SNRI	inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. <i>Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors</i>)
SRT	test czasu reakcji (ang. <i>Simple Reaction Time</i>)
SSRI	selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>)
śr.	średnia
TMT-A	test łączenia punktów A (ang. <i>Trail Making Test</i>)
TMT-B	test łączenia punktów B (ang. <i>Trail Making Test</i>)
VAS	Wizualna Skala Analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLQ	kwestionariusz ograniczeń w pracy (ang. <i>work limitation questionnaire</i>)

Streszczenie

Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania wortioksetyny (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych (MDD, ang. *Major Depression Disorder*) u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) lub z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*).

Metodyka

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach PubMed, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano z referencji odnalezionych w badaniach oraz z rejestrów badań klinicznych (<http://clinicaltrials.gov>, <http://clinicaltrialsregister.eu>). Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR, badania pierwotne oceniano przy pomocy narzędzia Cochrane Collaboration. Przeprowadzono analizę heterogeniczności włączonych badań. Dla komparatorów, dla których nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących z analizowaną interwencją, przeprowadzono dodatkowe przeglądy systematyczne. Badania odnalezione w przeglądach systematycznych włączono do porównania pośredniego wortioksetyny z komparatorami.

Dodatkowo przeprowadzono poszerzoną analizę bezpieczeństwa w populacji dorosłych pacjentów z MDD – niezawężonej do konkretnej linii leczenia.

Wyniki – dostępne dane

Zidentyfikowano trzy badania dla przedmiotowej interwencji: jedno porównujące z agomelatyną (REVIVE), kolejne dwa z escitalopramem (lekiem niebędącym komparatorem w niniejszej analizie) (Jacobsen 2015 i ReMind SWITCH) – oraz dwa badania dla pozostałych komparatorów umożliwiające porównanie pośrednie: Kasper 2013 (agomelatyna vs sertralina) oraz STAR*D (sertralina vs wenlafaksyna). W przeglądzie systematycznym opracowań wtórnych włączono dodatkowo trzy przeglądy systematyczne oraz jeden raport HTA.

Ryzyko popełnienia błędu systematycznego badań dla interwencji oceniono na niskie (REVIVE i Jacobsen 2015) lub na nieznanne (ReMind SWITCH), badania Kasper 2013 – na nieznanne, natomiast badania STAR*D – na wysokie.

Nie przeprowadzono analizy i interpretacji wyników badań Jacobsen 2015 i ReMind SWITCH ze względu na to, że escitalopram nie jest przyjęty jako komparator w niniejszej analizie. Z badania zestawiono jedynie wyniki, które przedstawiono w aneksie.

Wyniki – analiza skuteczności

Wykazano, że wortioksetyna jest skuteczniejsza od agomelatyny w zakresie poniższych punktów końcowych:

- zmiana nasilenia depresji wg skali MADRS,
- nasilenie lęku wg skali HAM-A,
- nasilenie depresji wg skali CGI-S,
- stan pacjenta wg skali CGI-I,
- ocena ogólnej sprawności życiowej wg skali SDS,
- jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D,

- ocena ograniczenia w pracy wg kwestionariusza WLQ – tylko w horyzoncie 8 tyg.,
- ocena funkcjonowania wg skali DFFS,
- odpowiedź na leczenie wg MADRS,
- remisja wg MADRS.

W przypadku wyników dla podgrupy pacjentów z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wortioksetyny dla punktu końcowego oceny zmiany nasilenia depresji wg skali MADRS po 8 i 12 tyg. oraz oceny częstości występowania remisji i odpowiedzi na leczenie, mierzonych po 12 tyg. W przypadku oceny częstości występowania remisji i odpowiedzi na leczenie po 8 tyg. otrzymano wyniki bliskie istotności statystycznej (co spowodowane było prawdopodobnie zmniejszeniem próby badanej). Wyniki te potwierdzają wyższą skuteczność wortioksetyny nad agomelatyną, również w precyzyjnie określonej populacji osób, u których w warunkach polskich agomelatyna jest stosowana.

W porównaniu pośrednim z sertralina wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność wortioksetyny w zakresie:

- remisji (tylko dla bezwzględnej miary efektu),
- odpowiedzi na leczenie.

W porównaniu pośrednim z wenlafaksyną uzyskano istotnie statystycznie lepszy wynik dla wortioksetyny w zakresie odpowiedzi na leczenie – zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu.

W analizach nie pojawiły się wyniki, które świadczyłyby o niższej skuteczności wortioksetyny w porównaniu z dowolnym komparatorem w zakresie dowolnego punktu końcowego.

Wyniki – podstawowa analiza bezpieczeństwa

Podstawowa analiza bezpieczeństwa wskazuje na podobny profil bezpieczeństwa wortioksetyny i agomelatyny – wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi terapiami w większości punktów końcowych (z wyjątkiem nudności – dla tego punktu końcowego agomelatyna uzyskała istotnie statystycznie lepszy wynik).

W przypadku wyników dla podgrupy pacjentów z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii również nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi terapiami w zakresie wszystkich punktów końcowych, z wyjątkiem zaburzeń układu nerwowego (w tym przypadku wykazano istotnie statystycznie lepszy wynik w grupie pacjentów stosujących wortioksetynę). Wyniki te zatem potwierdzają brak różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy wortioksetyną a agomelatyną, również w zawężonej populacji pacjentów, u których w warunkach polskich agomelatyna mogłaby być stosowana.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazuje również na istotnie statystycznie lepszy profil bezpieczeństwa wortioksetyny od sertraliny i wenlafaksyny w zakresie analizowanego punktu końcowego – przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Wyniki – poszerzona analiza bezpieczeństwa

Poszerzona analiza bezpieczeństwa wskazuje na lepszy profil bezpieczeństwa wortioksetyny w stosunku do wenlafaksyny. W grupie wortioksetyny wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko występowania zdarzeń:

- przerwania leczenia związanego ze zdarzeniami niepożądanymi,
- zdarzeń niepożądanych związanych z dysfunkcją seksualną,
- zawrotów głowy,
- suchości w ustach,
- zmniejszonego apetytu,

- zaparc,
- bezsenności.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych nie uzyskały istotności statystycznej.

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano przewagę wortioksetyny nad agomelatyną (w zakresie skuteczności), a także sertralina oraz wenlafaksyna (głównie w zakresie bezpieczeństwa stosowania).

Udostępnienie pacjentom wnioskowanej opcji terapeutycznej wydaje się klinicznie zasadne, ponieważ według wstępnych dowodów posiada ona lepszy profil skuteczności i bezpieczeństwa od leków już dostępnych. Należy również zaznaczyć, że rozszerzy to wachlarz dostępnych terapii, co wydaje się szczególnie istotne we wnioskowanym wskazaniu, gdzie bardzo często dochodzi do konieczności zmiany leczenia ze względu na oporność lub brak odpowiedzi na terapię.

1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania wortioksetyny (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych (MDD, ang. *Major Depression Disorder*) u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) lub z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*). Schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparator, outcomes, study*), opracowany na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Brintellix 2018] i przyjęty w niniejszej analizie klinicznej, przedstawiono poniżej (por. Tab. 1).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli pacjenci z dużymi epizodami depresyjnymi, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy, mimo zastosowania leku z grupy SSRI lub z grupy SNRI
Interwencja (I)	Brintellix® (wortioksetyna)
Komparator (C)	agomelatyna, sertralina, wenlafaksyna
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność: zmiana nasilenia objawów depresji; remisja; odpowiedź na leczenie; zmiana wyników wg skal/kwestionariuszy oceniających stan pacjenta z MDD; bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane; przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych
Typ badań (S)	analiza skuteczności eksperymentalnej: analizy post-hoc randomizowanych badań klinicznych, randomizowane badania kliniczne, analiza skuteczności praktycznej: badania pragmatyczne z randomizacją/badania obserwacyjne, badania opisowe

MDD – duże zaburzenie depresyjne; SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny; SNRI – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny.

2 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych

2.1 Metodyka

2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raporty HTA, ang. *health technology assessment*) oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- PubMed.

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych (oraz dla analizy skuteczności eksperymentalnej, praktycznej i bezpieczeństwa) dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdz. 15. Osobne dla każdej bazy strategie zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt.

Przeprowadzono jeden przegląd, uwzględniając zarówno skuteczność eksperymentalną, jak i praktyczną, dlatego poniżej przedstawiono wspólny opis metodyki.

W celu odnalezienia niezależnych raportów HTA przeszukano dodatkowo strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*),
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
- NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*),
- Zorginstituut Nederland,
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

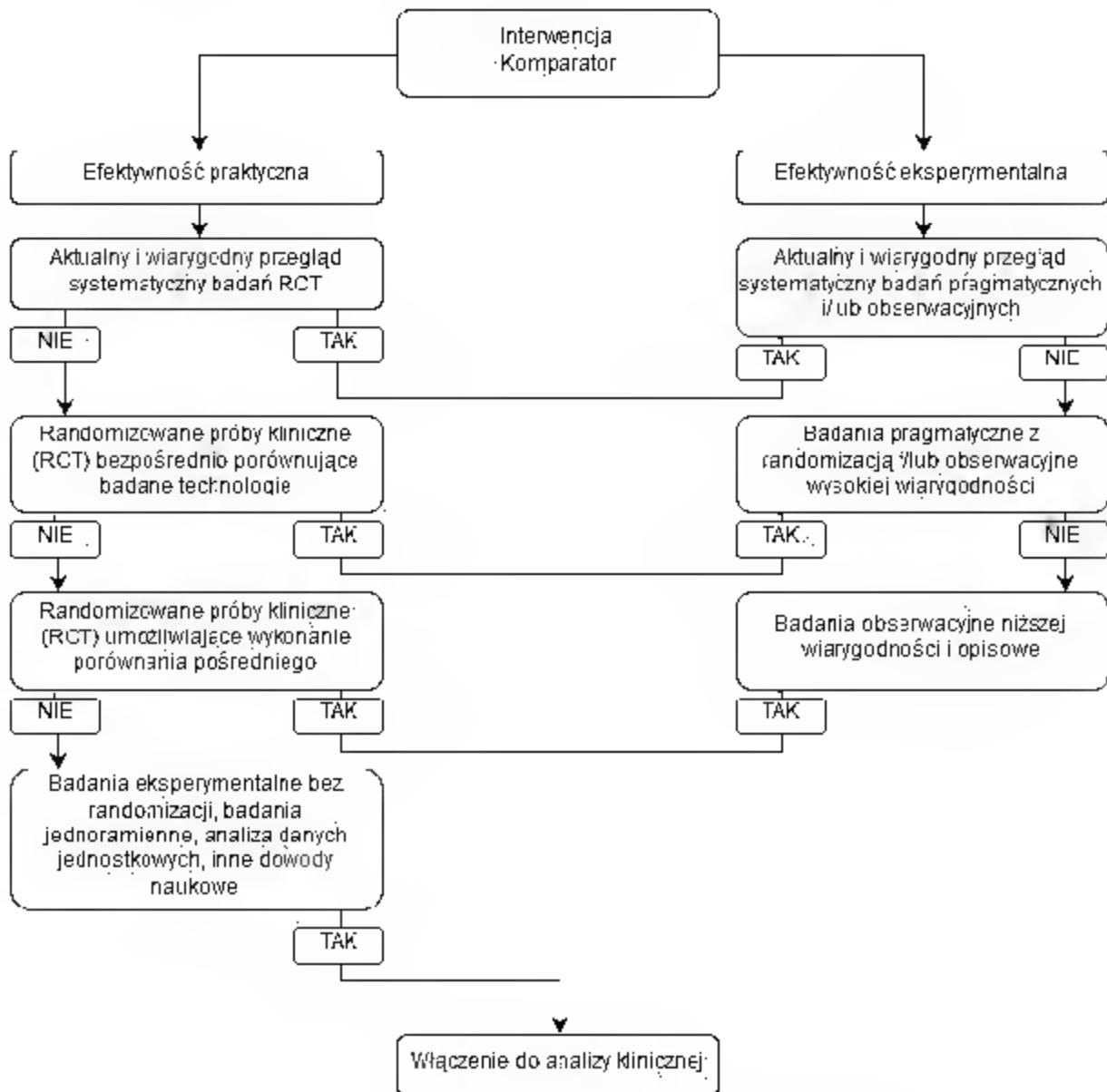
2.1.2 Selekcja informacji

Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykorzystano przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia zgodne ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. 2.1.3 i 2.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (■■■ i ■■■ lub ■■■). Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwanie ograniczono do prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnie przeszukanie baz danych Cochrane Library, EMBASE i PubMed wykonano 4 października 2018 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (por. Rys. 1).

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.



Źródło: Wyttyczne AOTMiT 2016

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności (zarówno eksperymentalnej, jak i praktycznej) dla interwencji włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;
- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:
 - z co najmniej dwoma autorami (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),

- o w których wyszukiwanie przeprowadzono w przynajmniej dwóch spośród baz: PubMed, EMBASE oraz Cochrane Library;

spełniające następujące kryteria:

- interwencja – monoterapia wertioksetyną;
- komparator – monoterapia agomelatyną, sertralina lub wenlafaksyną;
- populacja – dorośli pacjenci z dużymi epizodami depresyjnymi przyjmujący leki z grupy SSRI lub SNRI przed rozpoczęciem leczenia wertioksetyną oraz komparatorami;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - o dotyczących skuteczności:
 - zmiana nasilenia objawów depresji;
 - remisja;
 - odpowiedź na leczenie;
 - zmiana wyników wg skal/kwestionariuszy oceniających stan pacjenta z MDD;
 - o dotyczących bezpieczeństwa:
 - zdarzenie niepożądane (AE, ang. *adverse event*)
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

2.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- listy do redakcji;
- opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów jej leczenia (farmakokinetyki lub farmakodynamiki leku).

2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR.

Oceny dokonywało niezależnie dwóch analityków (██████████) według formularza zamieszczonego w aneksie (por. rozdz. 20). Podsumowanie oceny wiarygodności opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 1.1.1.

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Przy ekstrakcji wykorzystano formularz przygotowany uprzednio przez jednego z autorów niniejszego opracowania (I.L.). Następnie dane zostały sprawdzone przez innego badacza (J.O.). Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dane dotyczące charakterystyki opracowań wtórnych:
 - cel pracy,
 - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
 - populację,
 - interwencję,
 - rodzaj badań,
 - oceniane punkty końcowe,
- dane dotyczące wiarygodności badań wtórnych:
 - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie, oraz
 - rodzaj włączonych badań,
- wybrane wyniki dla analizowanej interwencji lub komparatorów dotyczące:
 - skuteczności eksperymentalnej,
 - skuteczności praktycznej lub
 - bezpieczeństwa,
- wnioski autorów opracowania.

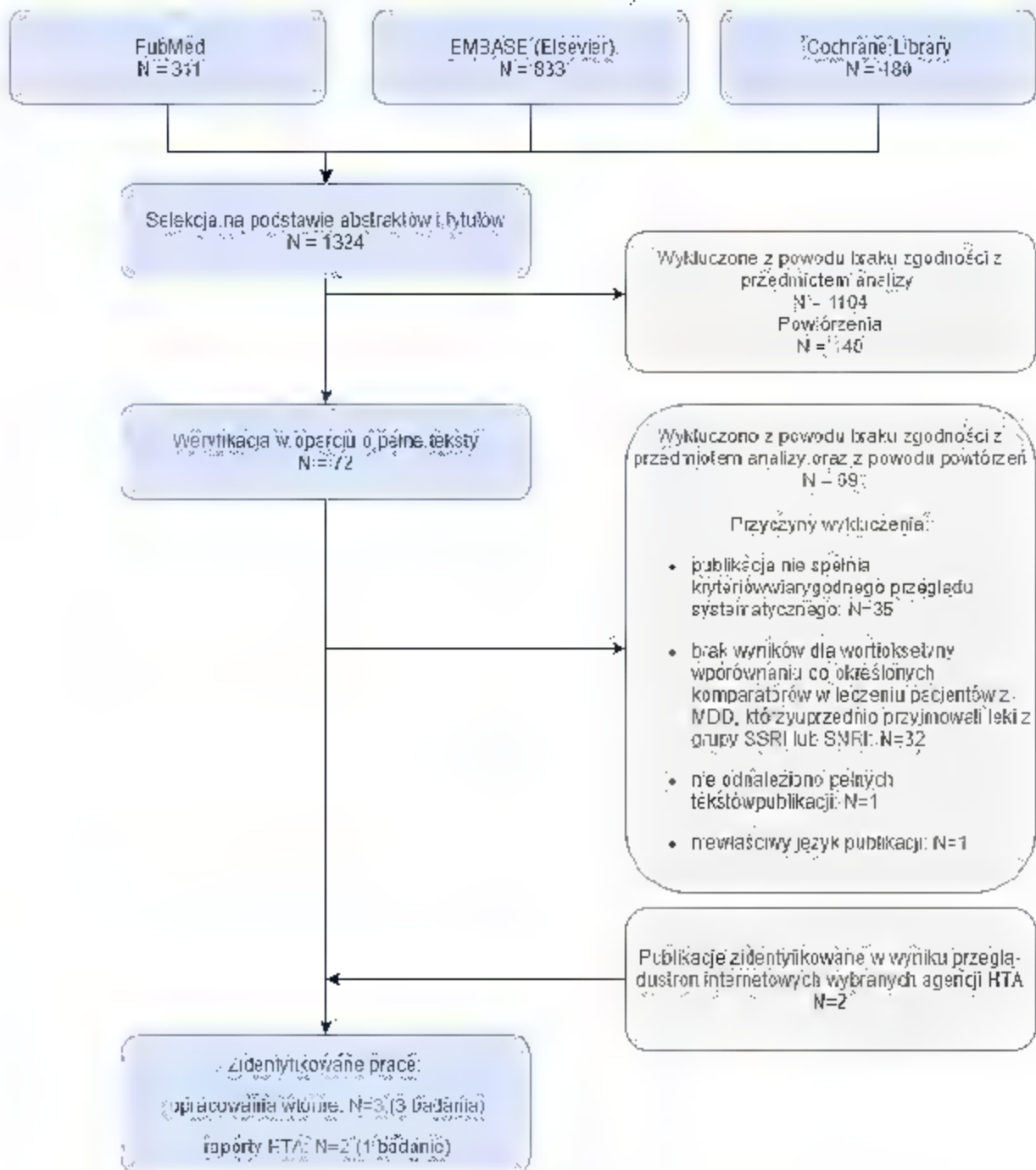
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych

2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dla wortioksetyny oceniono wstępnie 1324 abstraktów. Po wykluczeniu 150 powtórzeń oraz selekcji pod kątem abstraktów i tytułów, zidentyfikowano 72 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 2.1.3 i 2.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 69 zostało wykluczonych z analizy. W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkowo jeden raport HTA (w dwóch publikacjach) spełniający kryteria włączenia.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych włączono ostatecznie trzy przeglądy systematyczne (trzy publikacje) oraz jeden raport HTA (dwie publikacje). Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Wszystkie włączone do przeglądu opracowania dotyczyły skuteczności eksperymentalnej lub bezpieczeństwa. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 16.1 i 17.1. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 2). Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych i raportów HTA, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – opracowania wtórne, (diagram PRISMA).



2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Łącznie włączono trzy przeglądy systematyczne, które spełniały kryteria włączenia. Najnowszy (Evans 2016) miał datę odcięcia 15 czerwca 2015 r., lecz w przeglądzie przytaczano jedynie wyniki dotyczące produktywności pacjentów po przyjmowanej terapii. Przegląd Brignone 2016, mimo wcześniejszej daty odcięcia, dostarcza więcej istotnych informacji: uwzględnia wszystkie trzy komparatory wyróżnione w niniejszej analizie oraz już zawężoną populację

do pacjentów po niepowodzeniu lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie lekami typu SSRI lub SNRI.

Zwięźłą charakterystykę przeglądów systematycznych włączonych do raportu przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie	Data odcięcia przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOT-MIT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Intervencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Brignone 2016	27 marca, 2014 r.; bazy: Embase, MEDLINE, MEDLINE In-Process, Cochrane Database for SR, Cochrane Methodology Register, rejestry badań (clinical.trials.gov, current Controlled Clinical Trials, WHO Clinical Trials)	IB	Systematyczny przegląd badań oceniających różne monoterapie antydepresantami u pacjentów z MDD, biorąc pod uwagę wcześniejsze przyjmowanie leków; ocena metodologiczna porównania wortiooksetyny z innymi monoterapiami; ocena skuteczności i tolerancji wortiooksetyny względem innych leków w monoterapii pacjentów z MDD, u których zawiodło leczenie pierwszej linii.	Dorośli pacjenci dowolnej rasy i płci z MDD, dystymią lub subdepresją. Pacjenci otrzymujący leki typu SSRI lub SNRI w leczeniu obecnego epizodu.	Monoterapia antydepresantem.	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną, badania obserwacyjne z grupą kontrolną, analizy posthoc badań RCT lub non-RCT, listy lub abstrakty dostarczające odpowiednich danych.	brak	Ilościowe (porównanie pośrednie)
Evans 2016	15 czerwca, 2015 r., bazy: MEDLINE, Embase, ClinicalTrials.gov	IA	Ocena wpływu leczenia antydepresantami na aktywność zawodową pacjentów z MDD przy wykorzystaniu metaanalizy wyników dostępnych badań.	Pacjenci z pierwszą diagnozą MDD wg kryteriów DSM-IV lub ICD-10.	Nowe leki antydepresyjne (wyłączając TCA oraz MAOI).	Podwójnie zaślepione badania RCT	Funkcjonowanie zawodowe	Ilościowe – metaanaliza

Opracowanie	Data odcięcia przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOT-MIT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Intervencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Sowa-Kućma 2017	Brak daty odcięcia, przeszukane bazy: PubMed/ MEDLINE, Embase, Cochrane Library	IB.	Przegląd dowodów naukowych dot. farmakologii i właściwości klinicznych wortioksetyny.	niesprecyzowana	Wortioksetyna, inne antydepresanty lub placebo	RCT, przeglądy systematyczne badań RCT	niesprecyzowane	jakościowe

DSM-IV – klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego; ICD-10 – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych; MAOI – inhibitory oksydazy monoaminowej; MDD – duży epizod depresji; RCT – randomizowane badanie kliniczne; SNRI – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny; SR – przegląd systematyczny; SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny; TCA – trójcykliczne antydepresanty.

2.2.3 Ocena wiarygodności badań

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR [Shea 2009]. Szczegółową ocenę jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR umieszczono w aneksie (por. Tab. 95). Wyniki podsumowujące przedstawiono w Tab. 3.

Tab. 3. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR.

Badanie	Ocena
Brignone 2016	niska (4)
Evans 2016	umiarkowana (6)
Sowa-Kućma 2017	niska (0)

2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych

2.2.4.1 Przeglądy systematyczne

Brignone 2016

Celem pracy był systematyczny przegląd różnych monoterapii antydepresantami w leczeniu pacjentów z MDD, ocena metodologiczna porównania wortioksetyny z komparatorami oraz porównanie skuteczności i tolerancji leku w porównaniu do innych monoterapii stosowanych u pacjentów z MDD po nieskutecznym leczeniu innymi antydepresantami. Do przeglądu włączono łącznie 27 badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną (RCT, *randomized controlled trial*). Następnie z badań, które zostały włączone do przeglądu, wybrano 3 badania, które włączono do analizy ilościowej – porównania pośredniego. 24 pozostałe badania zostały wykluczone ze względu na niewłaściwe porównanie – z grupą, w której kontynuowano leczenie pierwszym lekiem, jedynie zwiększono dawkę lub porównywano z tą samą terapią – lub ze względu na dużą heterogeniczność.

Trzy włączone ostatecznie badania posłużyły do porównania pośredniego wortioksetyny z komparatorami: agomelatyną, sertralina, wenlafaksyną oraz bupropionem. Poniżej przedstawiono wyniki porównania wortioksetyny do agomelatyny, sertraliny oraz wenlafaksyny z badania (por. Tab. 4). W analizie wykazano statystycznie istotnie wyższą częstość remisji w grupie wortioksetyny w porównaniu z agomelatyną. W przypadku porównania z pozostałymi komparatorami wykazano wyższą częstość remisji w grupie wortioksetyny (wyniki nie były jednak istotne statystycznie). W przypadku oceny częstości wycofywania pacjentów z badania ze względu na zdarzenia niepożądane, wynik porównania z agomelatyną nie był istotny statystycznie, natomiast porównania z sertralina i wenlafaksyną wykazały istotnie statystycznie niższą częstość zdarzeń w grupie wortioksetyny.

Tab. 4. Wyniki z opracowania Brignone 2016.

Punkt końcowy	wортиoksetyna vs agomelatyńa	wортиoksetyna vs sertralina	wортиoksetyna vs wenlafaksyna
częstość remisji	RD=11 95%CI=(2,6; 19,4)	RD=14,4 95%CI=(-1,1; 29,9)	RD=7,2 95%CI=(-9,9; 24,3)
wycofanie z badania ze względu na AE	RD=-3,6 95%CI=(-8,3; 1,1)	RD=-12,3 95%CI=(-23,8; -0,8)	RD=-18,3 95%CI=(-30,1; -6,4)

AE – zdarzenie niepożądane; CI – przedział ufności; RD – różnica ryzyka.

Evans 2016

W publikacji oceniano wpływ antydepresantów na aktywność zawodową u pacjentów z MDD. Włączono 28 badań do syntezy jakościowej, w tym badanie REVIVE. Do analizy ilościowej włączono 17 badań. Dla porównania wортиoksetyny z agomelatyńą, sertralina lub wenlafaksyna w populacji pacjentów z MDD po niepowodzeniu lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie lekami z grupy SNRI lub SSRI nie przeprowadzono analizy ilościowej. Opisano jedynie, że w populacji pacjentów po niepowodzeniu lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie lekami z grupy SNRI lub SSRI, wортиoksetyna znacząco zwiększa wyniki dotyczące funkcjonowania w pracy w porównaniu do agomelatyńy, co zmierzono przy wykorzystaniu kwestionariusza ograniczeń w pracy (WLQ, ang. *work limitation questionnaire*) oraz podskali niepełnosprawności Sheehan (SDS, ang. *Sheehan Disability Scale*) dotyczącej pracy.

Sowa-Kućna 2017

Do opracowania włączono jedynie badanie REVIVE, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo wортиoksetyny u pacjentów z MDD po niepowodzeniu lub niewystarczającej odpowiedzi na leki z grupy SSRI lub SNRI. W pracy wskazano, że wортиoksetyna jest bardziej skutecznym lekiem od agomelatyńy.

2.2.4.2 Raporty HTA

NICE 2015

Wnioskodawca przedstawił przegląd systematyczny literatury przeprowadzony w celu odnalezienia badań oceniających skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo wортиoksetyny w leczeniu dorosłych pacjentów ze średnimi do dużych zaburzeniami depresyjnymi. Populacja uwzględniała pacjentów z nietolerancją na pierwszą linię leczenia przeciwdepresyjnego, pacjentów, u których nie zaobserwowano odpowiedzi na leczenie oraz pacjentów, którzy potrzebowali dalszej terapii. We wniosku uwzględniono zatem drugą linię terapii antydepresantami.

Wnioskodawca przedstawił wyniki punktów końcowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa z porównania bezpośredniego wортиoksetyny z agomelatyńą (por. Tab. 5) oraz z porównania pośredniego z sertralina, wenlafaksyna, bupropionem oraz citalopramem (por. Tab. 6).

Wszystkie wyniki porównania bezpośredniego były istotne statystycznie, świadczyły o przewadze wортиoksetyny nad agomelatyńą.

Wyniki porównania pośredniego dla remisji istotność statystyczną uzyskały jedynie dla porównania z agomelatyńą. Dla przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych –

punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa – istotność statystyczną uzyskano dla porównań z sertralina i wenlafaksyna. Wszystkie wyniki świadczyły o przewadze wortioksetyny nad agomelatyna.

Tab. 5. Wyniki z raportu NICE 2015 – porównanie bezpośrednio wortioksetyna vs agomelatyna.

Punkt końcowy	Porównanie wortioksetyna vs agomelatyna	
	po 8 tygodniach	po 12 tygodniach
zmiana wyniku MADRS	MMRM: MD=-2,16 95%CI=(-3,51; -0,81); p<0,01 LOCF, ANCOVA: MD=-3,1	MMRM: MD=-2,03 95%CI=(-3,45; -0,60); p<0,001 LOCF, ANCOVA: MD=-3,5
odpowiedź wg MADRS	OR=1,81; 95%CI=(1,26; 2,60) p<0,01	OR=1,83; 95%CI=(1,26; 2,65) p<0,01
remisja wg MADRS	OR=1,72; 95%CI=(1,17; 2,52) p<0,01	OR=2,01; 95%CI=(1,39; 2,90) p<0,001
wynik EQ-5D	wortio, średnia=0,76 (SD=0,19) ago, średnia=0,76 (0,23); p=0,03	wortio, średnia=0,81 (SD=0,21) ago, średnia=0,78 (0,22); p=0,01

ago – agomelatyna; ANCOVA – analiza kowariancji; CI – przedział ufności; EQ-5D – kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D (ang. *EuroQol 5D*); LOCF – ekstrapolacja ostatniej obserwacji; MADRS – Skala Depresji Montgomery-Asberg; MD – różnica średnich; MMRM – mieszany model powtarzalnych pomiarów; p – wartość p; wortio – wortioksetyna.

Tab. 6. Wyniki z raportu NICE 2015 – porównania pośrednie.

Wortioksetyna vs	Punkt końcowy	
	Odsetek remisji, %	Przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, %
agomelatyna	RD=11,0; 95%CI=(2,6; 19,4)	RD=-3,6; 95%CI=(-8,3; 1,1)
sertralina	RD=14,4; 95%CI=(-1,1; 29,9)	RD=-12,1; 95%CI=(-21,1; -3,1)
wenlafaksyna	RD=7,2; 95%CI=(-9,9; 24,3)	RD=-12,3; 95%CI=(-23,8; -0,8)

CI – przedział ufności; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych

We włączonych przeglądach systematycznych oraz raportach HTA odnaleziono porównanie wortioksetyny ze wszystkimi komparatorami uwzględnionymi w analizie. W żadnym z opracowań nie przeprowadzono metaanalizy badań, ponieważ odnaleziono pojedyncze badania, uwzględniające predefiniowane komparatory.

Na podstawie przedstawionych wyników opracowań wtórnych można wnioskować, że terapia wortioksetyną ma istotnie statystycznie lepszą skuteczność niż terapia agomelatyną oraz jest istotnie statystycznie bardziej bezpieczna niż terapie sertralina i wenlafaksyna.

3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji

3.1 Metodyka

3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- PubMed.

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono w rozdz. 15. Szczegółowe strategie dla poszczególnych baz zostały zaprojektowane iteracyjnie, wypróbowując i korygując strategię. Ostatnie przeszukanie ww. stron wykonano 4 października 2018 r.

Strategię przeszukiwania zaprojektowano w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, badania obserwacyjne, jak i badania w niezawężonej populacji pacjentów. Te pierwsze (po uwzględnieniu dodatkowych kryteriów) włączano do podstawowej analizy skuteczności eksperymentalnej oraz bezpieczeństwa, drugie – do analizy skuteczności praktycznej, trzecie – do poszerzonej analizy bezpieczeństwa. Poniżej opisana metodyka uwzględnia zarówno podstawowy przegląd badań skuteczności eksperymentalnej, praktycznej i bezpieczeństwa, jak i przegląd poszerzonej analizy bezpieczeństwa.

W kryteriach włączenia/wykluczenia badań do podstawowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa nie sprecyzowano komparatorów – poszukiwano badań nie tylko dostarczających informacji o bezpośrednim porównaniu interwencji i komparatorów, lecz również badań, przez które możliwe byłoby porównanie wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami w sposób pośredni. W poszerzonej analizie bezpieczeństwa zdefiniowano komparatory (uwzględniono jedynie porównania bezpośrednie).

Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie rejestrów badań klinicznych:

- clinicaltrials.gov,
- clinicaltrialsregister.eu,

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 19.10.2018 r.).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Sprawdzono dodatkowo komunikaty dotyczące bezpieczeństwa wortioksetyny skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące z wybranych stron internetowych agencji rejestracyjnych:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),

- EMA/EudraVigilance,
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang., *U.S. Food and Drug Administration*)/MedWatch,
- DrugLib.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 22.10.2018 r. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych komunikatów przedstawiono w rozdz. 19.

3.1.2 Selekcja informacji

Proces selekcji przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. 3.1.3 i 3.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (I ██████████). Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Poszerzoną analizę bezpieczeństwa wykonano w oparciu o badania przeprowadzone w rozszerzonej populacji pacjentów z MDD, uznając, że linia leczenia nie wpływa na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, a wykorzystanie potencjalnie większej ilości danych zwiększy wiarygodność wyników.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i PubMed przeprowadzono 4 października 2018 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę podstawowej oceny skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa, skuteczności praktycznej oraz poszerzonej oceny bezpieczeństwa. Selekcji publikacji do podstawowej analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa, skuteczności praktycznej oraz poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonywano etapowo według ustalonego algorytmu (por. Rys. 1).

3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

3.1.3.1 Podstawowa analiza skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa oraz skuteczności praktycznej

Badania włączano do podstawowej analizy skuteczności (zarówno eksperymentalnej, jak i praktycznej) i bezpieczeństwa interwencji, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja – dorośli pacjenci z dużymi epizodami depresyjnymi przyjmujący leki z grupy SSRI lub SNRI przed rozpoczęciem leczenia wortioksetyną oraz komparatorami;
- interwencja – monoterapia wortioksetyną;
- komparator – dowolny (lub brak – w przypadku analizy skuteczności praktycznej);
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - dotyczących skuteczności;

- zmiana nasilenia objawów depresji;
- remisja;
- odpowiedź na leczenie;
- zmiana wyników wg skal/kwestionariuszy oceniających stan pacjenta z MDD;
- dotyczących bezpieczeństwa:
 - zdarzenie niepożądane,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
- metodyka badania:
 - opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, analizy post-hoc opublikowanych randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, badania pragmatyczne z randomizacją, badania obserwacyjne lub opisowe:
 - do eksperymentalnej analizy skuteczności włączano randomizowane kontrolowane badania kliniczne oraz opublikowane analizy post-hoc randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych,
 - do praktycznej analizy skuteczności włączano wyłącznie badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe;
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

3.1.3.2 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Badania włączano do poszerzonej analizy bezpieczeństwa:

- populacja – dorośli pacjenci z dużymi epizodami depresyjnymi;
- interwencja – monoterapia wertioksetyną;
- komparator – monoterapia agomelatyną, sertralina lub wenlafaksyną;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - zdarzenie niepożądane,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego;
- metodyka badania:
 - opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, badania obserwacyjne lub opisowe;
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim;

3.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Kryteria wykluczenia z opracowania były jednakowe dla podstawowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa oraz poszerzonej analizy bezpieczeństwa.

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na:

- metodykę badań:
 - artykuły przeglądowe i pogładowe,
 - listy do redakcji,
 - punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
 - opracowania wtórne,
 - wytyczne kliniczne,
 - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).

3.1.5 Ocena jakości informacji

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego badania z randomizacją – z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdz. 22.

Publikacje oceniono również pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy (I.L. i J.O. lub B.W.). W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 94.

3.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania () do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania () pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

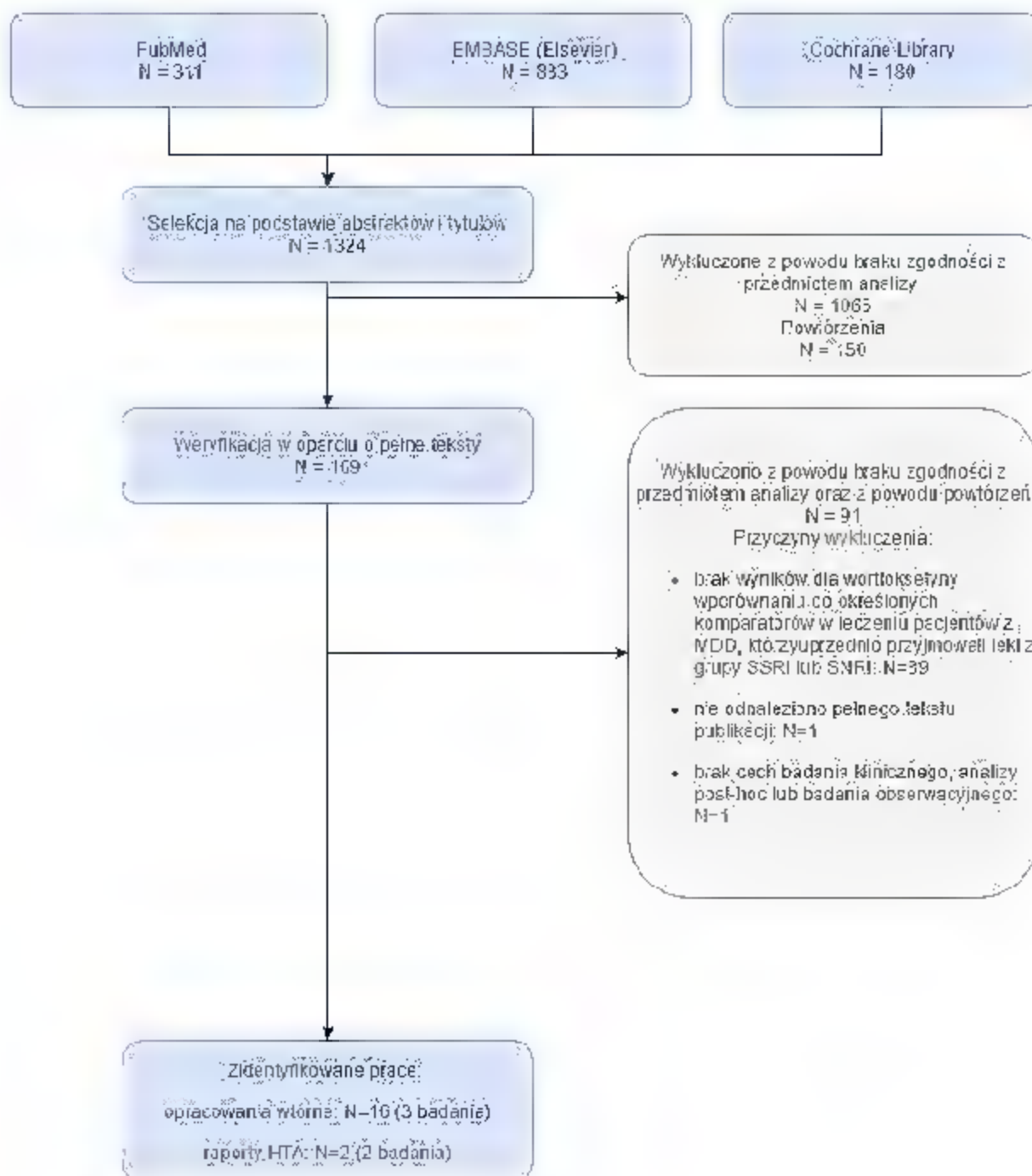
3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji badań

3.2.1.1 Podstawowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla wertioksetyny oceniono wstępnie 1324 abstraktów. Po wykluczeniu 150 powtórzeń oraz selekcji pod kątem abstraktów i tytułów, zidentyfikowano 109 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. 3.1.3 i 3.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 91 zostało wykluczonych z analizy.

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych włączono ostatecznie trzy badania (w 16 publikacjach) dotyczące skuteczności eksperymentalnej oraz bezpieczeństwa. Włączono dodatkowo dwie publikacje dotyczące skuteczności praktycznej. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 16.2 i 17.2. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 3).

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do podstawowego przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa dla interwencji – badania pierwotne (diagram PRISMA).



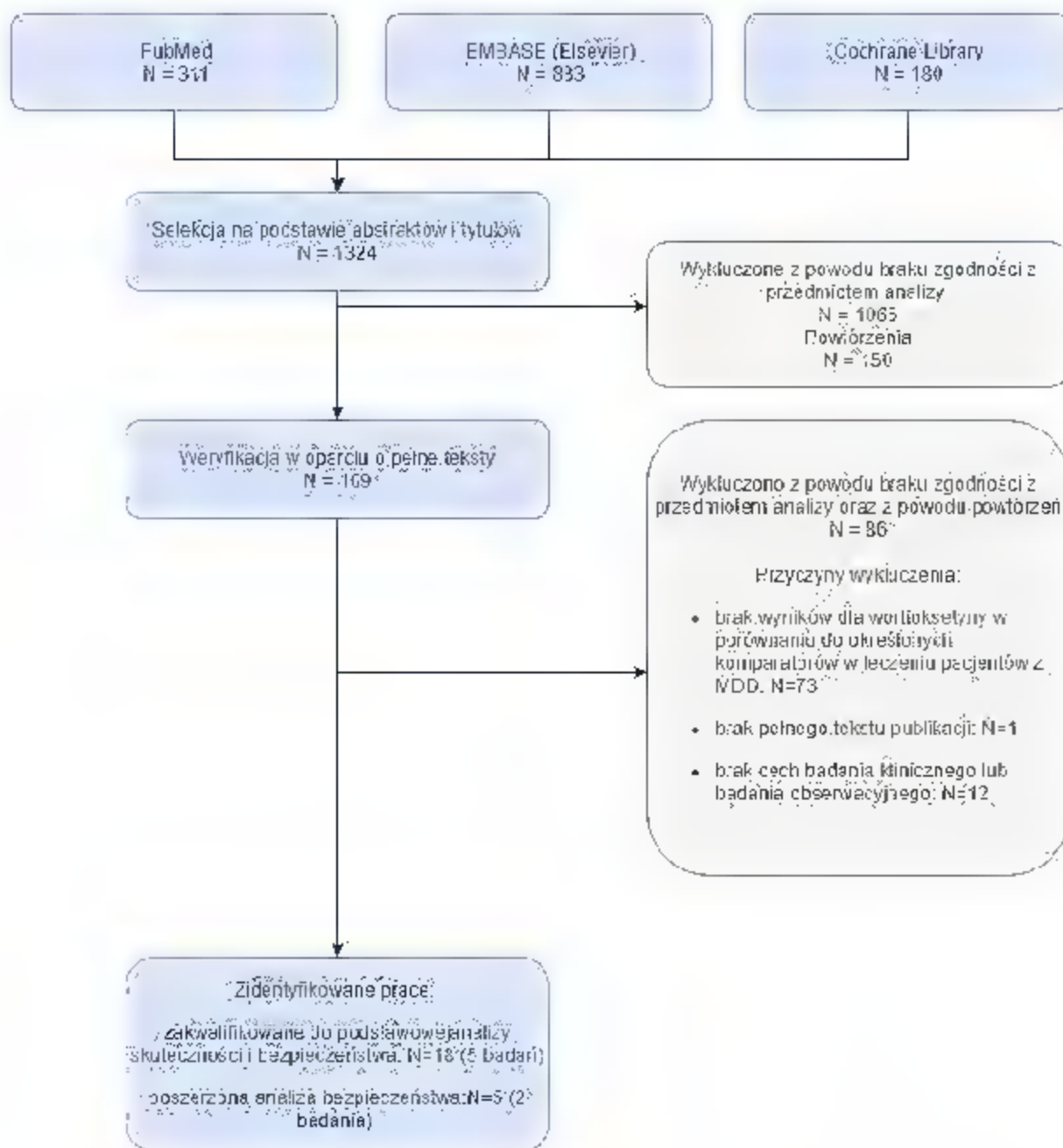
3.2.1.2 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla poszerzonej analizy bezpieczeństwa wertyksetyny oceniono wstępnie 1324 abstraktów. Po wykluczeniu 150 powtórzeń oraz selekcji pod kątem abstraktów i tytułów, zidentyfikowano 109 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania

(por. 3.1.3 i 3.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 86 zostało wykluczonych z analizy.

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych włączono ostatecznie trzy badania (w 16 publikacjach), które zostały włączone wcześniej do podstawowego przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa oraz dwa badania (w 5 publikacjach), które włączono dodatkowo do poszerzonej analizy bezpieczeństwa. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 16.2 i 17.2. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 4).

Rys. 4. Selekcja badań włączonych do podstawowego przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa dla interwencji – badania pierwotne (diagram PRISMA).



3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz <http://clinicaltrials.gov> (por. Tab. 7, Tab. 8 i Tab. 9) oraz <http://clinicaltrialregister.eu> (por. Tab. 10 i Tab. 11).

Tab. 7. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* – badania włączone do podstawowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa (data ostatniego przeszukania: 19.10.2018 r.).

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
1	NCT01364649	Vortioxetine (Lu AA21004) 10 and 20 mg for Treatment of Major Depressive Disorder With Sexual Dysfunction	opublikowane	zakończone	Jacobsen 2015
2	NCT01488071	A Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in Comparison to Agomelatine in Adults Suffering From Major Depression With Inadequate Response to Previous Medication (REVIVE)	opublikowane	zakończone	REVIVE
3	NCT02272517	Efficacy of Vortioxetine Versus Escitalopram on Cognitive Function in Patients With Inadequate Response to Current Antidepressant Treatment of Major Depressive Disorder	nieopublikowane	zakończone	ReWind SWITCH

Tab. 8. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* – badania włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa (data ostatniego przeszukania: 19.10.2018 r.).

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
4	NCT01571453	Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in Major Depressive Disorder in Asian Countries	opublikowane	zakończone	Wang 2015
5	NCT00839423	Randomised Placebo-controlled Venlafaxine-referenced Study of Efficacy and Safety of 5 and 10 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Acute Treatment of Major Depressive Disorder in Adults	opublikowane	zakończone	Alvarez 2012

Tab. 9. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* – badania wykluczone (data ostatniego przeszukania: 19.10.2018 r.).

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Powód wykluczenia
1	NCT01355081	Efficacy Study of Vortioxetine (Lu AA21004) for Treatment of Major Depressive Disorder	opublikowane	zakończone	brak wyników dla wortioksetyny w odpowiedniej populacji lub w porównaniu do odpowiedniego komparatora
2	NCT00672958	Efficacy and Safety of Vortioxetine (Lu AA21004) in Treating Adults With Major Depressive Disorder	opublikowane	zakończone	brak wyników dla wortioksetyny w odpowiedniej populacji lub w porównaniu do odpowiedniego komparatora
3	NCT01179516	Safety and Efficacy Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in Adults With Major Depressive Disorder	opublikowane	zakończone	brak wyników dla wortioksetyny w odpowiedniej populacji lub w porównaniu do odpowiedniego komparatora
4	NCT02371980	Vortioxetine, 5, 10, and 20 mg, Relapse Prevention Study in Adults With Major Depressive Disorder	brak	aktywne, nie prowadzi rekrutacji	brak wyników
5	NCT01163266	Efficacy and Safety Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in Adults With Major Depressive Disorder	opublikowane	zakończone	brak wyników dla wortioksetyny w odpowiedniej populacji lub w porównaniu do odpowiedniego komparatora

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Powód wykluczenia
6	NCT00735709	Efficacy Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in Adults With Major Depressive Disorder	opublikowane	zakończone	brak wyników dla wortiokse- tyny w odpowiedniej populacji lub w porównaniu do od- powiedniego komparatora
7	NCT01255787	Efficacy and Safety Study of Vortioxetine (Lu AA21004) for Treatment of Major Depressive Disorder	opublikowane	zakończone	brak wyników dla wortiokse- tyny w odpowiedniej populacji lub w porównaniu do od- powiedniego komparatora
8	NCT00672620	Efficacy and Safety of Vortioxetine (Lu AA21004) in the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder	opublikowane	zakończone	brak wyników dla wortiokse- tyny w odpowiedniej populacji lub w porównaniu do od- powiedniego komparatora
9	NCT01153009	Safety and Efficacy of Vortioxetine (Lu AA21004) in Adults With Major Depressive Disorder	opublikowane	zakończone	brak wyników dla wortiokse- tyny w odpowiedniej populacji lub w porównaniu do od- powiedniego komparatora
10	NCT00596817	Efficacy of Vortioxetine (Lu AA21004) in the Prevention of Relapse of Major Depressive Episodes	opublikowane	zakończone	brak wyników dla wortiokse- tyny w odpowiedniej populacji lub w porównaniu do od- powiedniego komparatora
11	NCT02294305	Vortioxetine Versus Placebo in Major Depressive Disorder Comorbid With Social Anxiety Disorder	nieopublikowane	nieznany	brak wyników dla wortiokse- tyny w odpowiedniej populacji lub w porównaniu do od- powiedniego komparatora
12	NCT01422213	Efficacy Study of Vortioxetine on Cognitive Dysfunction in Adult Patients With Major Depressive Disorder (FOCUS)	opublikowane	zakończone	brak wyników dla wortiokse- tyny w odpowiedniej populacji lub w porównaniu do od- powiedniego komparatora
13	NCT02279953	Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Dysfunction in Patients With Partial or Full Remission of Major Depressive Disorder	nieopublikowane	zakończone	brak wyników dla wortiokse- tyny w odpowiedniej populacji lub w porównaniu do od- powiedniego komparatora
14	NCT02279966	Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Dysfunction in Working Patients With Major Depressive Disorder	nieopublikowane	zakończone	brak wyników dla wortiokse- tyny w odpowiedniej populacji lub w porównaniu do od- powiedniego komparatora
15	NCT00811252	Randomised Placebo-controlled Duloxetine-referenced Study of Efficacy and Safety of 5 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Acute Treatment of Major Depressive Disorder in Elderly Patients	opublikowane	zakończone	brak wyników dla wortiokse- tyny w odpowiedniej populacji lub w porównaniu do od- powiedniego komparatora
16	NCT02919501	Study of the Efficacy and Safety of Initial Administration of 17 mg Vortioxetine Intravenously With 10 mg/Day Vortioxetine Orally in Patients With Major Depressive Disorder	nieopublikowane	zakończone	brak wyników dla wortiokse- tyny w odpowiedniej populacji lub w porównaniu do od- powiedniego komparatora
17	NCT01140906	Randomised Placebo-controlled Duloxetine-referenced Study of Efficacy and Safety of 15 and 20 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Acute Treatment of Major Depressive Disorder in Adults	opublikowane	zakończone	brak wyników dla wortiokse- tyny w odpowiedniej populacji lub w porównaniu do od- powiedniego komparatora
18	NCT02389816	A Phase 3 Study of Lu AA21004 in Patients With Major Depressive Disorder	nieopublikowane	zakończone	brak wyników dla wortiokse- tyny w odpowiedniej populacji lub w porównaniu do od- powiedniego komparatora

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Powód wykluczenia
19	NCT00635219	Randomised Placebo-controlled Duloxetine-referenced Efficacy and Safety Study of 2.5; 5 and 10 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Acute Treatment of Major Depressive Disorder	opublikowane	zakończone	brak wyników dla wortioksetyny w odpowiedniej populacji lub w porównaniu do odpowiedniego komparatora
20	NCT01564862	Efficacy of Lu AA21004 on Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder	opublikowane	zakończone	brak wyników dla wortioksetyny w odpowiedniej populacji lub w porównaniu do odpowiedniego komparatora
21	NCT03187093	Cognitive Dysfunction in MDD Patients	brak	obecnie prowadzi rekrutację	brak wyników

Tab. 10. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* – badania włączone (data ostatniego przeszukania: 19.10.2018 r.).

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
1	2014-000231-16	An interventional, randomised, double-blind, parallel-group, active-comparator, flexible-dose study on the efficacy of vortioxetine versus escitalopram on cognitive dysfunction in patients with inadequate response to current antidepressant treatment of major depressive disorder	opublikowane	zakończone	Jacobsen 2015

Tab. 11. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* – badania wykluczone (data ostatniego przeszukania: 19.10.2018 r.).

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Powód wykluczenia
1	2015-005081-30	Interventional, randomised, double-blind, parallel-group study of the efficacy and safety of initial administration of 17 mg vortioxetine intravenously with 10 mg/day vortioxetine orally in patients with Major Depressive Disorder	brak	zakończone/przedwcześnie wycofane	Brak wyników
2	2014-000230-34	An interventional, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, active-referenced (paroxetine), fixed-dose study on the efficacy of vortioxetine on cognitive dysfunction in working patients with major depressive disorder	opublikowane	zakończone	brak wyników dla wortioksetyny w odpowiedniej populacji lub w porównaniu do odpowiedniego komparatora
3	2014-000229-19	An interventional, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study on the efficacy of vortioxetine on cognitive dysfunction in patients with partial or full remission of major depressive disorder	opublikowane	zakończone	brak wyników dla wortioksetyny w odpowiedniej populacji lub w porównaniu do odpowiedniego komparatora
4	2018-000992-34	Interventional, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of initial administration of 25 mg vortioxetine intravenously with 10 mg/day vortioxetine orally in patients with Major Depressive Disorder	brak	w toku	brak wyników dla wortioksetyny w odpowiedniej populacji lub w po-

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Powód wykluczenia
					równaniu do odpowiedniego komparatora

3.2.3 Charakterystyka włączonych badań

Włączono pięć badań spełniających kryteria włączenia podstawowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa (w tym 3 badania do analizy skuteczności eksperymentalnej i 2 badania do analizy skuteczności praktycznej) oraz dodatkowo dwa badania spełniające kryteria włączenia do poszerzonej analizy bezpieczeństwa. Należy jednak zaznaczyć, że badanie Jacobsen 2015 jest badaniem przeprowadzonym w populacji pacjentów, u których I linia leczenia była skuteczna, a komparatorem jest escitalopram (nierefundowany w Polsce, więc niezaliczony do listy komparatorów). W badaniu ReMind SWITCH komparatorem jest również escitalopram. Badania włączono, aby *a priori* nie wykluczyć możliwości wykonania porównania pośredniego ze zdefiniowanymi komparatorami poprzez escitalopram. Ostatecznie nie odnaleziono jednak badań porównujących komparatory (sertralinę i wenlafaksynę z escitalopramem). Z tego powodu badań Jacobsen 2015 i ReMind SWITCH nie włączono do głównej analizy, lecz przedstawiono wyniki w aneksie (por. rozdz. 27).

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę opracowań włączonych do przeglądu badań pierwotnych dla interwencji (por. Tab. 12). Pełną charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 25.

Tab. 12: Skrócona charakterystyka badań włączonych do przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy: (<i>superiority</i> , <i>non-inferiority</i> , <i>equivalence</i>),	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Liczba pacjentów	Szczegóły interwencji	Komparator	Lista sponsorów
ANALIZA SKUTECZNOŚCI EKSPERYMENTALNEJ I BEZPIECZEŃSTWA							
Jacobsen 2015	randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kontrolowane; IIA	<i>superiority</i>	66 ośrodków w USA i Kanadzie	447	wortioksetyna (10-20 mg/dzień), N=225	escitalopram (10;20 mg/dzień), N=222	Takeda Pharmaceutical Company Ltd; H. Lundbeck A/S
ReMind SWITCH	randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kontrolowane; IIA	<i>superiority</i>	14 ośrodków w Finlandii, Niemczech, Serbii i Słowacji	99	wortioksetyna (10-20 mg/dzień), N=50	escitalopram (10 20 mg/dzień), N=49	Lundbeck A/S i Takeda Pharmaceutical Company, Ltd.
REVIVE	randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kontrolowane; IIA	<i>non-inferiority</i> a następnie <i>superiority</i>	71 ośrodków w 14 krajach: Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Estonia, Hiszpania, Litwa, Niemcy, Polska, Rosja, Rumunia, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy	501 pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę leku	wortioksetyna (10-20 mg/dzień), N=255	agomelatyna (25-50 mg/dzień), N=246	Lundbeck A/S
ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ							
Pirdogan Aydin 2018	opis przypadku; IVD	n.d.	1 ośrodek w Turcji	1	wortioksetyna (10 mg/dzień)	n.d.	brak
Yelken 2017	opis przypadku; IVD	n.d.	1 ośrodek w Turcji	1	wortioksetyna (10 mg/dzień)	n.d.	brak

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy: (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Liczba pacjentów	Szczegóły interwencji	Komparator	Lista sponsorów
POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZENSTWA							
Alvarez 2012	randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kontrolowane; IIA	<i>superiority</i>	49 ośrodków w 11 krajach: Australia, Austria, Finlandia, Francja, Hiszpania, Kanada, Malezja, Republika Czeska, Słowacja, Szwecja, Włochy	429	wortioksetyna (5-10 mg/dzień), N=210	placebo, N=105 wenlafaksyna (75-225 mg/dzień), N=114	Lundbeck A/S.
Wang 2015	randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kontrolowane; IIA	<i>non-inferiority</i>	31 ośrodków w 4 krajach: Chiny, Korea Południowa, Tajwan, Tajlandia	443	wortioksetyna (10 mg/dzień), N=211	wenlafaksyna (150 mg/dzień), N=226	Lundbeck A/S, Pfizer

n.d. – nie dotyczy;

* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMIT [AOTMIT 2016].

3.2.4 Ocena jakości danych

Szczegółową analizę wiarygodności badań włączonych do niniejszego przeglądu przedstawiono w 3.2.5.

Badanie REVIVE jest wieloośrodkowym (71 ośrodków) badaniem RCT przeprowadzonym w 14 krajach Europy i Azji. W badaniu uczestniczyło 501 pacjentów (pacjenci randomizowani). Jest to zatem duże badanie, w którym liczbę uczestników ustalano zakładając moc statystyczną testu $\geq 80\%$ oraz spodziewany odsetek pacjentów, którzy nie ukończą badania – 20%. Badanie trwało 12 tyg., efekty natomiast oceniano po 8 i 12 tyg., co wydaje się odpowiednim okresem czasu na ocenę efektów terapii – wg publikacji Jarema 2015, lek należy stosować przez 4-6 tyg. w odpowiedniej dawce aby ocenić skuteczność (niekiedy po 8-10 tyg. można się spodziewać istotnej redukcji objawów).

Badanie przeprowadzono z 4-tygodniowym okresem dostosowywania dawki – rozpoczynano od najniższej dawki, a następnie badacze mogli ją dostosowywać w zależności od efektów zdrowotnych lub nietolerancji leku. Po czterech tygodniach ustalano dawkę, a następnie pacjenci byli prowadzeni ponownie przez lekarzy zaślepionych (dawka i substancja były nieznane lekarzom). Tak zaprojektowane badanie wydaje się najbardziej właściwym do oceny efektów leczenia wortioksetyny i agomelatyny.

Efekty kliniczne oceniano w oparciu o mieszany model powtarzalnych pomiarów (MMRM, ang. *mixed model for repeated measurements*), a następnie potwierdzano wynikami analizy kowariancji.

Badanie było sponsorowane przez wytwórcę – H. Lundbeck A/S, co może być wątpliwym podejściem, należy jednak zaznaczyć, że pomimo tego ograniczenia, badanie jest poprawnie zaprojektowane.

Badanie ReMind SWITCH jest wieloośrodkowym (14 ośrodków) badaniem RCT przeprowadzonym w Finlandii, Niemczech, Serbii i Słowacji. W badaniu uczestniczyło 101 osób. Liczbę uczestników ustalano zakładając moc statystyczną testu – 80%, aby wykryć różnicę 4,3 punktów w teście podstawiania cyfr (ang. *digit symbol substitution test*, DSST). Efekty terapii oceniano po 8 tygodniach. Wydaje się, że badanie zostało zaprojektowane odpowiednio, by wykryć efekt terapeutyczny.

Badanie Jacobsen 2015 jest wieloośrodkowym (66 ośrodków) badaniem RCT przeprowadzonym w USA i Kanadzie. W badaniu uczestniczyło 447 pacjentów. Jest to zatem duże badanie, w którym liczbę uczestników ustalono zakładając moc statystyczną testu – 80%, aby wykryć różnicę 2,5 punktu w pierwszorzędownym punkcie końcowym pomiędzy analizowanymi ramionami. Badanie trwało również 12 tyg., jednak część efektów oceniano już wcześniej. Wydaje się, że badanie zostało zaprojektowane odpowiednio, by wykryć efekt terapeutyczny.

Pozostałe dwa badania włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa zostały skonstruowane w podobny sposób. Są to duże badania, przeprowadzone w 49 ośrodkach w badaniu Alvarez 2012 i 31 ośrodkach – w badaniu Wang 2015, do których włączono ponad 400 pacjentów. W obu badaniach liczbę pacjentów ustalono tak, aby moc statystyczna testu wynosiła $\geq 80\%$. Oba badania miały również wystarczająco długi okres obserwacji do wykrycia efektów – 6/8 tyg. Przyjęto również podobny sposób statystycznej analizy danych jak w badaniu REVIVE.

Oba badania były dodatkowo sponsorowane przez wytwórcę – H. Lundbeck A/S, co jednak nie wpłynęło na poprawność projektu badania.

3.2.5 Ocena wiarygodności badań

Ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do przeglądów dla interwencji oceniono na niskie lub nieznane wg Cochrane. Szczegóły oceny ryzyka przedstawiono poniżej (por. Tab. 13).

Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach dla interwencji.

Badanie	Alvarez 2012	Jacobsen 2015	ReMind SWITCH	REVIVE	Wang 2015
Randomizacja	niskie ryzyko	niskie ryzyko	nieznane ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko
Ukrycie kodu randomizacji	niskie ryzyko	niskie ryzyko	nieznane ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko
Zasłepienie badaczy i pacjentów	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko
Zasłepienie oceny efektów	niskie ryzyko	niskie ryzyko	nieznane ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko
Niekompletne dane zaadresowane	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko
Selektywne raportowanie	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko
Ogólne ryzyko błędu	niskie ryzyko	niskie ryzyko	nieznane ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko

4 Przegląd badań pierwotnych dla komparatorów – etap I

4.1 Metodyka

4.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Ponieważ dla komparatorów: sertraliny i wenlafaksyny nie odnaleziono porównań bezpośrednich z wertioksetyną, zdecydowano się przeprowadzić porównanie pośrednie. Założono, że porównanie pośrednie powinno uwzględniać jak najkrótsze połączenia, aby ograniczyć możliwe błędy wynikające z wielu łączonych porównań bezpośrednich. W pierwszym kroku przeprowadzono zatem przegląd badań pierwotnych dla substancji, dla których odnaleziono porównania bezpośrednie z wertioksetyną (agomelatyny i escitalopramu). Poszukiwano porównań z pozostałymi komparatorami: sertralina lub wenlafaksyną.

Powyższy przegląd przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- PubMed.

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórych i badań pierwotnych, przedstawiono w rozdz. 15. Szczegółowe strategie dla poszczególnych baz zostały zaprojektowane iteracyjnie, wypróbując i korygując strategię. Ostatnie przeszukanie ww. stron wykonano 4 października 2018 r.

Wyszukiwano jedynie badań dot. skuteczności eksperymentalnej, ponieważ porównanie skuteczności praktycznej interwencji i komparatorów i tak nie byłoby możliwe (dla interwencji odnaleziono jedynie badania opisowe).

4.1.2 Selekcja informacji

Proces selekcji przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. 4.1.3 i 4.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i PubMed przeprowadzono 4 października 2018 r.

4.1.3 Kryteria włączenia do opracowania – etap I

Badania włączano do analizy, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja – dorośli pacjenci z dużymi epizodami depresyjnymi przyjmujący leki z grupy SSRI lub SNRI przed rozpoczęciem leczenia wortioksetyną oraz komparatorami;
- interwencja – monoterapia agomelatyną lub escitalopramem;
- komparator – monoterapia sertralina lub wenlafaksyną;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - dotyczących skuteczności:
 - zmiana nasilenia objawów depresji;
 - remisja;
 - odpowiedź na leczenie;
 - zmiana wyników wg skal/kwestionariuszy oceniających stan pacjenta z MDD;
 - dotyczących bezpieczeństwa:
 - zdarzenie niepożądane,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
- metodyka badania – opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne oraz opublikowane analizy post-hoc randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych;
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

4.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania – etap I

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na:

- metodykę badań:
 - artykuły przeglądowe i poglądowe,
 - listy do redakcji,
- punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
 - opracowania wtórne,
 - wytyczne kliniczne,
 - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).

4.1.5 Ocena jakości informacji

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego badania z randomizacją – z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdz. 22.

Publikacje oceniono również pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy (■■■■■■■■■■). W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 94.

4.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości, były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

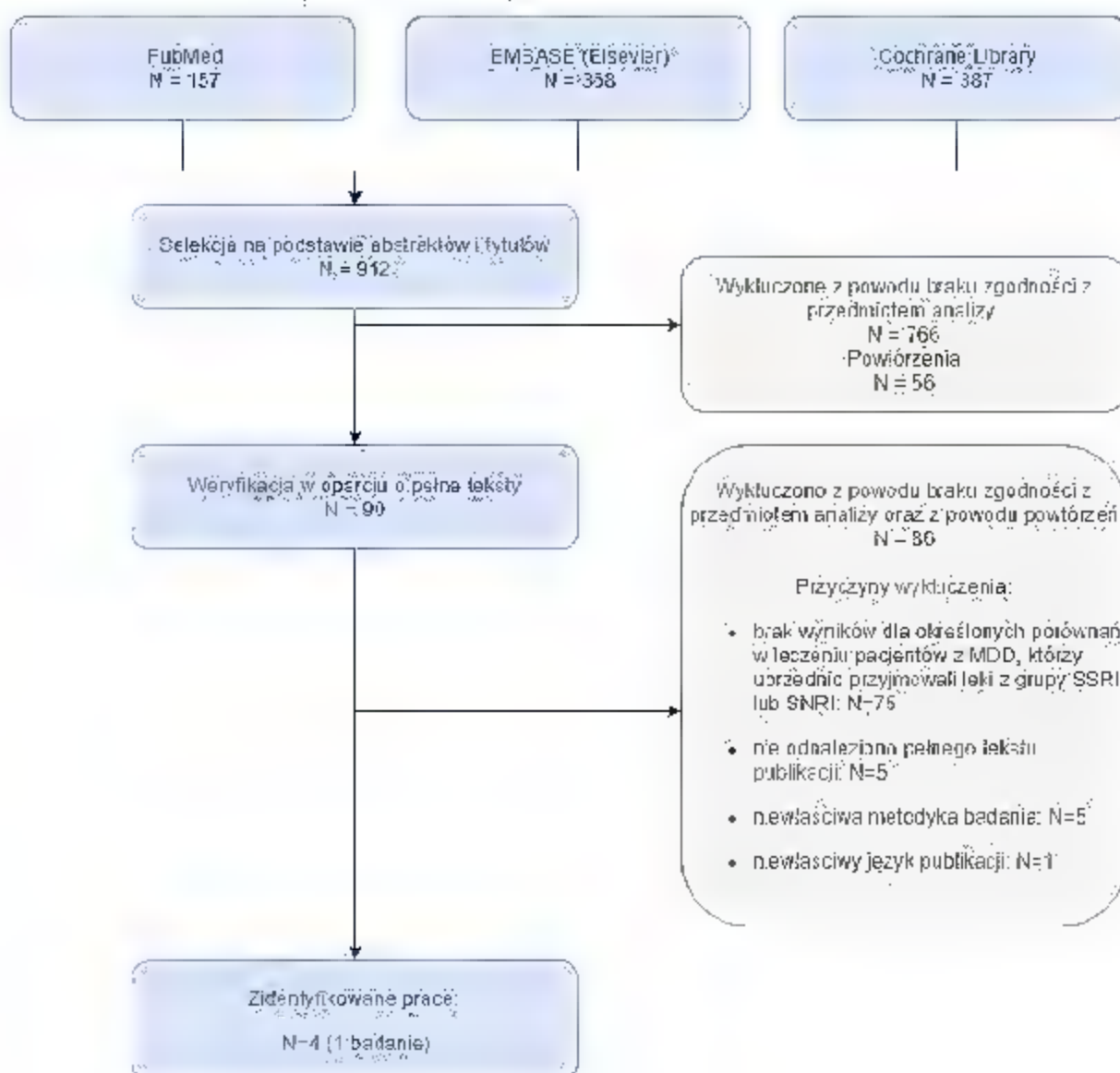
4.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji badań

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla komparatorów (etap I) oceniono wstępnie 912 abstraktów. Po wykluczeniu 56 powtórzeń oraz selekcji pod kątem abs-

traktów i tytułów, zidentyfikowano 90 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. 4.1.3 i 4.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 86 zostało wykluczonych z analizy.

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych włączono ostatecznie jedno badanie (w czterech publikacjach) dotyczące skuteczności eksperymentalnej oraz bezpieczeństwa. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 16.2 i 17.2. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 5).

Rys. 5. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – etap I (diagram PRISMA).



4.2.2 Charakterystyka włączonych badań

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania włączonego do niniejszego przeglądu (por. Tab. 14). Pełną charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 25.

Tab. 14. Skrócona charakterystyka badania włączonego do niniejszego przeglądu dla komparatorów.

Badanie	Rodzaj badania	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Liczba pacjentów	Szczegóły interwencji	Komparator	Lista sponsorów
Kasper 2013	analiza post-hoc randomizowanych badań kontrolowanych: Ölie 2007 i Kasper 2010*;	brak informacji	37 ośrodków w 6 krajach Europy. (Austria, Francja, Hiszpania, Niemcy, Polska, Włochy)	307 (w tym 177 pacjentów leczonych wcześniej)	agomelatyna (25-50 mg/dzień), N=80	sertralina (50-100 mg/dzień), N=96	Servier

* W klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016] nie uwzględniono analiz post-hoc;

* w niniejszej analizie uwzględnione zostaną jedynie wyniki z badania kontrolowanego sertralina – Kasper 2010, zatem pozostałe informacje dotyczą tylko tego badania.

4.2.3 Ocena jakości danych

Kasper 2013 jest analizą post-hoc dwóch randomizowanych badań kontrolowanych w szczególności populacji pacjentów z MDD, wcześniej leczonych lekami typu SSRI. W niniejszym dokumencie korzystano jednak tylko z danych z badania Kasper 2010, ponieważ praca ta uwzględniała porównanie agomelatyny z sertralina. Przeprowadzenie analizy post-hoc w podgrupie zawsze wiąże się z ryzykiem popełnienia błędu systematycznego, ponieważ analiza w podgrupie nie została uwzględniona w protokole badania. Niemniej jednak wykorzystanie tej pracy było konieczne, aby przeprowadzić porównanie pośrednie wertioksetyny z sertralina i wenlafaksyna.

Należy dodatkowo zaznaczyć, że badanie RCT, którego analizę post-hoc wykorzystano jest raczej poprawnie zaprojektowane więc nie wiąże się z dodatkowym ryzykiem błędu systematycznego.

Badanie przeprowadzono w latach 2005-2006 w 37 ośrodkach w 6 krajach europejskich, do badania włączono 314 pacjentów. Nie opisano, w jaki sposób szacowano odpowiednią liczbę pacjentów, którzy powinni zostać włączeni do badania.

Badanie trwało 6 tyg., co wydaje się odpowiednim okresem dla obserwowania efektów – wg publikacji Jarema 2015, lek należy stosować przez 4-6 tyg. w odpowiedniej dawce, aby ocenić skuteczność (niekiedy po 8-10 tyg. można się spodziewać istotnej redukcji objawów). W protokole badania jedynym wątpliwym elementem może być występowanie okresu całkowitej eliminacji leku z ustroju – przynajmniej tygodniowego. Należy zaznaczyć, że w badaniu REVIVE okres ten nie występował – pacjentom bezpośrednio zaczęto podawać nowy lek.

Analizę statystyczną pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono w grupie pacjentów APS – grupie wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku oraz mieli właściwie przeprowadzoną przynajmniej jedną obserwację wstępną i kolejną. Analizę drugorzędowego punktu końcowego przeprowadzono w populacji FAS, zdefiniowanej jako randomizowani pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku oraz mieli właściwie przeprowadzoną przynajmniej jedną kolejną obserwację punktu końcowego dot. efektywności.

W samym badaniu dokładnie również opisano pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Szczegółowej informacji na ten temat nie zestawiono w poniższym dokumencie, ponieważ dotyczyła ona całkowitej grupy pacjentów włączonych do badania (nie przeanalizowano w tym kierunku subpopulacji włączonej do analizy post-hoc).

Badanie było sponsorowane przez wytwórcę agomelatyny – Servier, jednak wydaje się, że nie miało to wpływu na poprawne zaprojektowanie badania.

Ocenę ryzyka błędu systematycznego przeprowadzono przy użyciu skali Cochrane dla badań RCT. Oceniono badanie RCT, na podstawie którego przeprowadzono analizę post-hoc.

4.2.4 Ocena wiarygodności badań

Badanie Kasper 2010 oceniono na nieznanie ryzyko popełnienia błędu systematycznego (por. Tab. 15).

Tab. 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu Kasper 2013.

Badanie	Kasper 2013
Randomizacja	niskie ryzyko
Ukrycie kodu randomizacji	nieznane ryzyko
Zasłepienie badaczy i pacjentów	niskie ryzyko
Zasłepienie oceny efektów	niskie ryzyko
Niekompletne dane zaadresowane	niskie ryzyko
Selektywne raportowanie	niskie ryzyko
Ogólne ryzyko błędu	nieznane ryzyko

5 Przegląd badań pierwotnych dla komparatorów – etap II

5.1 Metodyka

5.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

W etapie I przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów odnaleziono jedno badanie porównujące agomelatynę i sertralinę. Aby zatem przeprowadzić dodatkowo porównanie pośrednie wortioksetyny z wenlafaksyną wykorzystując jak najmniej rozbudowaną sieć porównań bezpośrednich, w etapie II przeglądu przeprowadzono wyszukiwanie badań porównujących sertralinę i wenlafaksynę.

Powyższy przegląd przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- PubMed.

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórych i badań pierwotnych, przedstawiono w rozdz. 15. Szczegółowe strategie dla poszczególnych baz zostały zaprojektowane iteracyjnie, wypróbowując i korygując strategię. Ostatnie przeszukanie ww. stron wykonano 4 października 2018 r.

Wyszukiwano jedynie badań dot. skuteczności eksperymentalnej, ponieważ porównanie skuteczności praktycznej interwencji i komparatorów i tak nie byłoby możliwe (dla interwencji odnaleziono jedynie badania opisowe).

5.1.2 Selekcja informacji

Proces selekcji przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. 5.1.3 i 5.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [REDACTED]. Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i PubMed przeprowadzono 4 października 2018 r.

5.1.3 Kryteria włączenia do opracowania – etap II

Badania włączano do analizy skuteczności, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja – dorośli pacjenci z dużymi epizodami depresyjnymi przyjmujący leki z grupy SSRI lub SNRI przed rozpoczęciem leczenia wortioksetyną oraz komparatorami;
- interwencja – monoterapia sertralina;
- komparator – monoterapia wenlafaksyną;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - dotyczących skuteczności:
 - zmiana nasilenia objawów depresji;
 - remisja;
 - odpowiedź na leczenie;
 - zmiana wyników wg skal/kwestionariuszy oceniających stan pacjenta z MDD;
 - dotyczących bezpieczeństwa:
 - zdarzenie niepożądane,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
- metodyka badania – opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne lub opublikowane analizy post-hoc randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych;
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

5.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania – etap II

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na:

- metodykę badań:
 - artykuły przeglądowe i poglądowe,
 - listy do redakcji,
 - punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
 - opracowania wtórne,
 - wytyczne kliniczne,
 - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).

5.1.5 Ocena jakości informacji

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego badania z randomizacją – z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdz. 22.

Publikacje oceniono również pod kątem

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy (I.L., J.O.). W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 94.

5.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

5.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

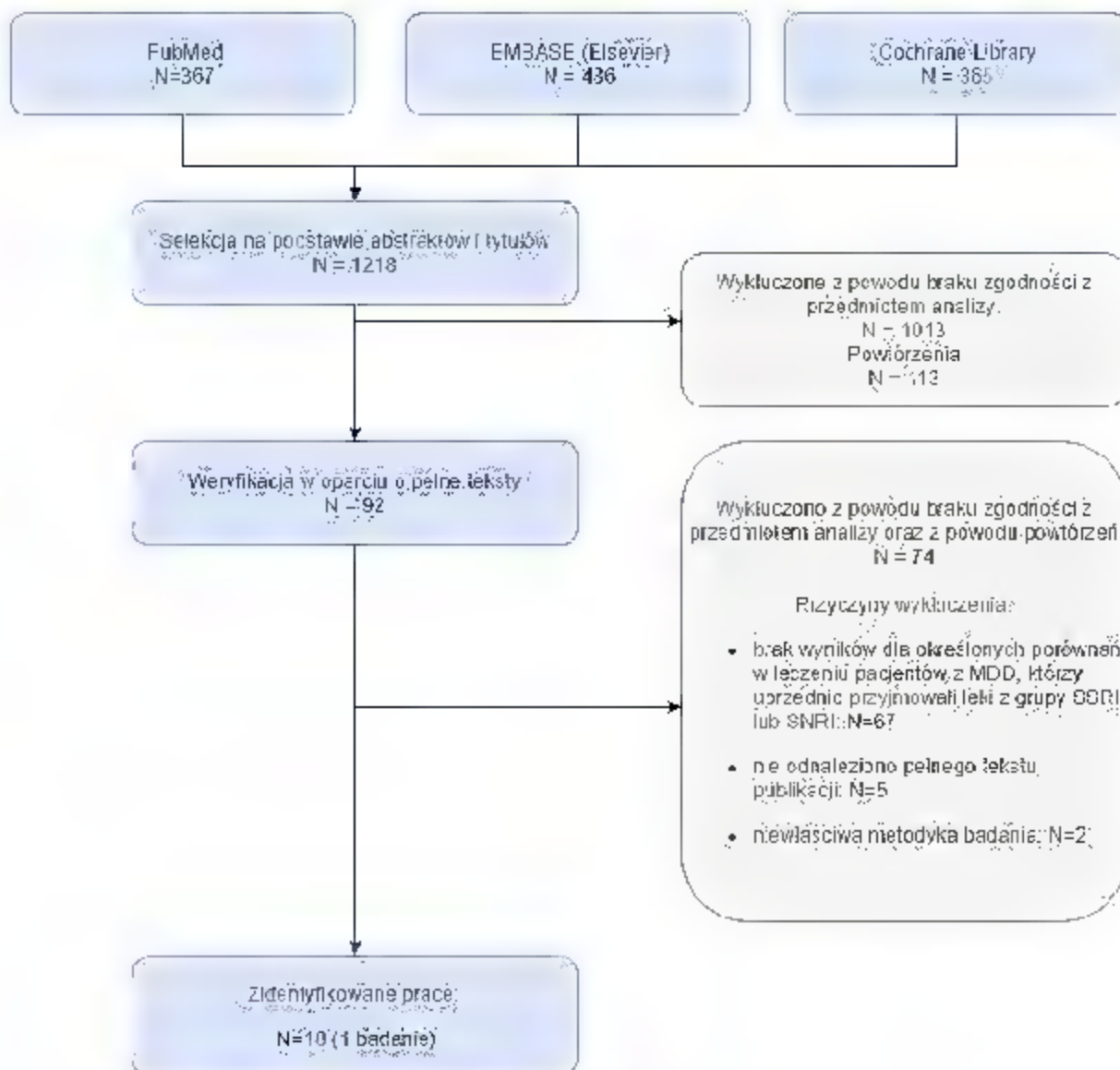
5.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji badań

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla komparatorów (etap II) oceniono wstępnie 1218 abstraktów. Po wykluczeniu 113 powtórzeń oraz selekcji pod kątem abstraktów i tytułów, zidentyfikowano 92 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej

analizie, pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. 4.1.3 i 4.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji 74 zostały wykluczone z analizy.

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych włączono ostatecznie jedno badanie (w 18 publikacjach) dotyczące skuteczności eksperymentalnej oraz bezpieczeństwa. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 16.2 i 17.2. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 6).

Rys. 6. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – etap II (diagram PRISMA):



5.2.2 Charakterystyka włączonych badań

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania włączonego do niniejszego przeglądu (por. Tab. 16). Pełną charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 25.

Tab. 16. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie, Kraj	Liczba pacjentów	Szczegóły interwencji	Komparator	Lista sponsorów
STAR*D (Rush 2006a)	randomizowane badanie kontrolowane przeprowadzone bez zaślepienia; IIA	brak informacji	41 ośrodków w Stanach Zjednoczone Ameryki Północnej	1439 (w tym 488 leczonych rozważanymi terapiami po niepowodzeniu terapią citalopramem)	sertralina (50-200 mg/dzień), N=238	wenlafaksyna (37,5-375 mg/dzień); N=250	<i>National Institute of Mental Health</i>

* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016].

5.2.3 Ocena jakości danych

Badanie STAR*D jest dużym badaniem, przeprowadzonym w wielu ośrodkach w USA, do którego łącznie włączono 1439 pacjentów (w tym 488 pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami SSRI). Liczebność próby nie została uzasadniona.

Badanie trwało 14 tyg., co wydaje się odpowiednim okresem dla obserwowania efektów terapii. Wg publikacji Jarema 2015, już po 4-6 tyg. można obserwować skuteczność leku.

W badaniu STAR*D wątpliwości co do jakości danych może budzić metoda przeprowadzenia badania – było to randomizowane badanie niezaślepiene. Autorzy badania wskazują jednak, że brak zaślepienia skutkowało bliższym oddaniem rzeczywistej praktyki, większym bezpieczeństwem, większymi możliwościami lepszego dopasowania terapii dla indywidualnego pacjenta oraz możliwością uogólnienia wyników.

Wszystkie analizy w badaniu przeprowadzono z wykorzystaniem analizy pacjentów, u których przeprowadzono randomizację (ITT, ang. *intention to treat population*). Analiza regresji została przeprowadzona aby ocenić wpływ innych czynników na remisję oraz odpowiedź na leczenie.

Nie przedstawiono dokładnych informacji na temat pacjentów utraconych z obserwacji.

Dokładną ocenę wiarygodności badania przedstawiono poniżej.

5.2.4 Ocena wiarygodności badań

Badanie STAR*D oceniono na wysokie ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane (por. Tab. 17).

Tab. 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu STAR*D.

Badanie	STAR*D
Randomizacja	niskie ryzyko
Ukrycie kodu randomizacji	niskie ryzyko
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie ryzyko
Zaślepienie oceny efektów	niskie ryzyko
Niekompletne dane zaadresowane	nieznane ryzyko
Selektywne raportowanie	niskie ryzyko
Ogólne ryzyko błędu	wysokie ryzyko

6 Analiza heterogeniczności badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy ilościowej należy określić stopień oraz przyczyny niejednorodności wyników badań. Ocena heterogeniczności oraz dalsze postępowanie powinno zostać przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration. Dodatkowo należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione. W przypadku niniejszej analizy analiza heterogeniczności dotyczy jedynie badań wykorzystanych do przeprowadzenia porównania pośredniego.

Zgodnie z wytycznymi [Cochrane Collaboration] wyróżnia się trzy rodzaje heterogeniczności ze względu na źródło niejednorodności:

- heterogeniczność kliniczna – zmienność związana z uczestnikami badania, interwencją oraz badanymi punktami końcowymi;
- heterogeniczność metodyczna – zmienność związana z projektem badania i ryzykiem błędu;
- heterogeniczność statystyczna – zmienność w wynikach leczenia w różnych badaniach.

Heterogeniczność statystyczna stanowi konsekwencje zmienności klinicznej lub metodologicznej i objawia się obserwowaniem większego efektu interwencji niż wynikałoby to z wyłączenie błędu losowego [Cochrane Collaboration].

Zmienność kliniczna prowadzi do heterogeniczności statystycznej, jeśli na efekt interwencji mają wpływ czynniki różniące się pomiędzy badaniami, w szczególności konkretne interwencje lub charakterystyka pacjentów [Cochrane Collaboration].

W przypadku zmienności metodycznej należy oczekiwać różnic pomiędzy badaniami w zakresie czynników metodycznych, takich jak zaślepienie badania czy utajnienie alokacji pacjentów do poszczególnych terapii. Różnice w definicji oraz sposobie pomiaru poszczególnych punktów końcowych mogą prowadzić do występowania różnic w obserwowanych efektach. Znaczące zróżnicowanie statystyczne wynikające ze zmienności metodycznej lub różnic w ocenianych wynikach wskazują, że badania nie szacują tej samej ilości, ale niekoniecznie sugerują, że rzeczywisty efekt interwencji jest różny. W szczególności, heterogeniczność statystyczna związana wyłącznie ze zmiennością metodyczną wskazywałaby na różnice w stopniu ryzyka błędu pomiędzy badaniami. Dowody empiryczne wskazują, że niektóre aspekty projektu badania mogą czasami wpływać na wyniki z badań klinicznych.

Na podstawie przeprowadzonej analizy badań pierwotnych włączonych do przeglądu (rozdz. 25) możliwe było zestawienie najważniejszych różnic między badaniami. Przedstawiono je w poniższych rozdziałach (rozdz. 6.1 i 6.2). Analizę heterogeniczności przedstawiono jedynie dla badań, na podstawie których przeprowadzono podstawową analizę skuteczności i bezpieczeństwa oraz badań, które wykorzystano w poszerzonej analizie bezpieczeństwa.

6.1 Heterogeniczność kliniczna

Między włączonymi badaniami zidentyfikowano różnice kliniczne, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności klinicznej. Szczegóły dotyczące badań opisano w rozdz. 26. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje. Osobno przedstawiono heterogeniczność badań, które zostały włączone do podstawowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa – do porównania pośredniego, osobno badania włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa, na podstawie których przeprowadzono metaanalizę.

Podstawowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Kryteria włączenia pacjentów były zbliżone we wszystkich uwzględnionych badaniach. Włączano dorosłych pacjentów z *MDD*. Nie we wszystkich jednak badaniach kryterium dotyczące poprzedniej terapii przeciw *MDD* było jednakowe: w badaniu REVIVE i STAR*D byli to pacjenci po niewystarczającej odpowiedzi lub niepowodzeniu leczenia lekami z grupy SSRI lub SNRI (w badaniu STAR*D był to tylko citalopram, w badaniu REVIVE nie określono dokładnie, jakie to były leki, sprecyzowano jednak, że długość terapii musiała być równa lub większa 6 tyg.); w badaniu Kasper 2013 uwzględniono pacjentów, którzy stosowali leki przeciwdepresyjne przynajmniej raz w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania; w badaniu Jacobsen 2015 byli to pacjenci leczeni lekami SSRI, u których zaobserwowano odpowiedź.

Charakterystyka pacjentów nie różniła się w znaczący sposób: w każdym z badań dominowały kobiety. Średnia wieku oscylowała wokół 40 lat. Różniącym czynnikiem może być brak w kryteriach wykluczenia w badaniu STAR*D elementu dotyczącego pacjentów z wysokim ryzykiem próby samobójczej, co może powodować, że wyniki z tego badania mogą być zaniżone.

Wortioksetyna w uwzględnionych badaniach była przyjmowana w dawce 10-20 mg/dzień – możliwe było zatem dostosowanie dawki do indywidualnego pacjenta. Również dawkowanie agomelatyny nie różniło się, pacjenci w obu badaniach otrzymywali agomelatynę w dawce 25-50 mg/dzień z uwzględnieniem jej dostosowania. Sertralina była dawkowana 50-100 mg/dzień w obu badaniach. Różnic nieznacznie mogły się odstępować, w jakich dokonywano decyzji o zmianie dawki. Nie powinno to jednak znacząco wpływać na wyniki końcowe.

Punkty końcowe oceniane w badaniach różniły się w znaczący sposób, toteż porównanie pośrednie możliwe było tylko dla trzech punktów końcowych. Punkty końcowe w niej uwzględnione również się różniły – zarówno remisję, jak i odpowiedź na leczenie oceniano wykorzystując różne skale oceny. W przypadku remisji doszła również konieczność szacowania wyników oraz uwzględnienia pewnych w tym celu założeń. Szacowanie to uwzględniało zmianę punktu ciągłego na dychotomiczny (w badaniu Kasper 2013 nie raportowano pacjentów, którzy doświadczyli remisji, raportowano jednak średnią zmianę wyniku ankiety, za pomocą której oceniano remisję). Ograniczenie to dotyczyło zarówno porównania z sertralina jak i wenlafaksyną.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W obu badaniach włączonych do analizy kryteria włączenia były zbliżone, byli to dorośli pacjenci z *MDD*, zdiagnozowani wg kryteriów DSM-IV-TR wg kwestionariusza MINI. Podobna była również charakterystyka pacjentów włączonych do badania – w badaniu Wang 2015 średnia

długość trwania obecnego epizodu depresji była nieznacznie większa (o średnio 8 tyg.). Różnicę zidentyfikowano w przyjmowanych terapiach – w obu badaniach wortioksetyna była stosowana w dawce 10 mg, dawka wenlafaksyny w obu badaniach była stopniowana, jednak w badaniu Alvarez 2012: najwyższą dawką było 225 mg, natomiast w badaniu Wang 2015 – 150 mg.

6.2 Heterogeniczność metodyczna

Między włączonymi badaniami zidentyfikowano różnice metodyczne, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności. Szczegóły dotyczące badań opisano w rozdz. 26. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje. Osobno przedstawiono heterogeniczność badań, które zostały włączone do podstawowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa – do porównania pośredniego, osobno badania włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa, na podstawie których przeprowadzono metaanalizę.

Podstawowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Najważniejszym elementem różniącym włączone do analizy badania jest typ badań – badania REVIVE i STAR*D są randomizowanymi badaniami kontrolowanymi, natomiast badanie Kasper 2013 jest analizą post-hoc badania RCT. Badanie STAR*D dodatkowo nie było zaślepione.

Dodatkowym elementem różniącym jest horyzont badania, który wahał się od 6 do 14 tygodni. Wydaje się jednak, że już po 6 tygodniach efekt terapeutyczny leku powinien być zauważalny więc czynnik ten nie powinien wpływać na heterogeniczność badań – przynajmniej w przypadku oceny skuteczności.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Jedyną zidentyfikowaną różnicą w metodyce badań jest horyzont – w badaniu Alvarez 2012 było to 6 tyg., natomiast w badaniu Wang 2015 – 8 tyg.

6.3 Podsumowanie

W Tab. 18 przedstawiono zidentyfikowane istotne różnice kliniczne oraz metodologiczne w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Tab. 18. Zidentyfikowane różnice istotne klinicznie oraz metodologiczne w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Element	REVIVE	Kasper 2013	STAR*D
populacja	pacjenci po niewystarczającej odpowiedzi lub niepowodzeniu leczenia	pacjenci przyjmujący uprzednio terapię przeciwdepresyjną	pacjenci po niewystarczającej odpowiedzi lub niepowodzeniu leczenia
interwencja	raczej bez większych różnic		
punkty końcowe	remisja i odpowiedź określane w skali MADRS	nie raportowano remisji – konieczność szacowania; odpowiedź określana w skali HAM-D	remisja raportowana w skali HAM-D; odpowiedź w skali QIDS-RS-16

Element	REVIVE	Kasper:2013	STAR*D
metodyka badania	zaślepienie, kontrolowane badanie randomizowane	analiza post-hoc zaślepieniego, kontrolowanego badania randomizowanego	niezaślepienie, kontrolowane badanie randomizowane
	horyzont: 6 tyg.	horyzont: 8 tyg.	horyzont: 14 tyg.

HAM-D – skala depresji Hamiltona; MADRS – skala depresji Montgomery-Asberg.

7 Strategia analizy badań

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE, SEM lub *p-value* odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji. Dane odczytywano z wykresów, jeśli nie zamieszczono ich w postaci liczbowej. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez pomnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie).

Wnioskowanie prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym testu *p*, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (RD, ang. *risk difference*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym *p*. Dodatkowo na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*). Wartość NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH – przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH [Altman 1998].

Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, różnicy średnich (MD, ang. *mean difference*) i 95% przedziału ufności (95% CI, *confidence interval*) oraz wartości *p*.

W przypadku, gdy w badaniu raportowana była jedynie różnica efektu i SE, szacowano dodatkowo *p-value* – nie wyznaczano średniej i odchylenie standardowe (SD, ang. *standard deviation*) dla średniej.

Przeprowadzono analizę sieciową uwzględniając jak najmniejszą liczbę porównań pośrednich. Schemat porównania przedstawiono poniżej. (por. Rys. 7).

Rys. 7. Schemat porównania pośredniego.



Przeprowadzając poszerzoną analizę bezpieczeństwa zdecydowano się wykorzystać wyniki jedynie dla dawki wortiooksetyny: 10 mg. Dodatkowo przedstawione wyniki dla dawki 5 mg nie są ocenione wg przyjętej praktyki klinicznej – wg ChPL Brintellix właściwą dawką jest 10 mg, do 5 mg dawkę można zmniejszać jedynie w przypadku szczególnych grup pacjentów.

W przypadku niektórych punktów końcowych w poszerzonej analizie bezpieczeństwa możliwe było przeprowadzenie metaanalizy badań. Metaanalizy zmiennych binarnych przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela. Syntezę ilościową wykonywano przy użyciu modelu efektów stałych (ang. *fixed effect*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), metaanalizę wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych (ang. *random effect*). W przypadku badań, w których w jednym z ramion nie obserwowano zdarzenia, przy wyznaczaniu wartości OR i RD, dodawana jest stała wartość 0,5 do wszystkich komórek z wynikami z badania dla danego punktu końcowego (w programie RevMan wartość ta dodawana jest automatycznie).

W niniejszej analizie wszystkie oszacowane wyniki dot. różnicy ryzyka przedstawiono w postaci punktów procentowych (p.p.). Taka prezentacja wyników nie była możliwa jedynie w przypadku wykresów dla metaanaliz pochodzących z programu RevMan.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.7 oraz arkusza MS Excel 2010.

8 Analiza skuteczności eksperymentalnej

8.1 Wertioksetyna vs agomelatyna – porównanie bezpośrednie

8.1.1 Nasilenie depresji wg skali MADRS

W badaniu REVIVE pierwszym punktem końcowym była zmiana nasilenia depresji w skali depresji Montgomery-Asberg (MADRS, ang. *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) po 8 tyg. w porównaniu do wartości początkowej. Zmiana po 12 tyg. była drugorzędowym punktem końcowym. Wyższy wynik w skali MADRS oznacza większe nasilenie depresji (por. Aneks 8). W grupie stosującej wertioksetynę po 8 tyg. wynik zmniejszył się średnio o 16,50 pkt., zaś w grupie stosującej agomelatynę o 14,40 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-2,10 pkt., 95% CI=(-3,47; -0,73). Po 12 tyg. wynik zmniejszył się średnio o 18,95 pkt. w grupie stosującej wertioksetynę, zaś w grupie stosującej agomelatynę o 16,92 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-2,03 pkt., 95% CI=(-3,46; -0,60).

Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę wertioksetyny w porównaniu do agomelatyny w zakresie punktu końcowego zmiany nasilenia depresji wg skali MADRS w badaniu REVIVE, zarówno po 8 jak i po 12 tyg. (por. Tab. 19).

Tab. 19. Zmiana nasilenia depresji wg skali MADRS – wertioksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	wertioksetyna			agomelatyna			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
REVIVE Montgomery 2014	8 tyg.	252	-16,50	7,62	241	-14,40	7,92	-2,10 (-3,47; -0,73)	0,0029
REVIVE Clinical-Trials.gov	12 tyg.	252	-18,95	7,94	241	-16,92	8,23	-2,03 (-3,46; -0,60)	0,0055

Wyniki przedstawiono w punktach skali MADRS.

CI – przedział ufności; MADRS – skala depresji Montgomery-Asberg; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

8.1.2 Nasilenie lęku wg skali HAM-A

W badaniu REVIVE zmiana nasilenia lęku w skali HAM-A (ang. *The Hamilton Anxiety Rating Scale*) po 8 tyg./12 tyg. w porównaniu do wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym. Wyższy wynik w skali HAM-A oznacza większe nasilenie lęku (por. Aneks 8). W grupie stosującej wertioksetynę wynik zmniejszył się średnio o 11,70 pkt., zaś w grupie stosującej agomelatynę o 9,80 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-1,90 pkt., 95% CI=(-3,01; -0,79). Po 12 tyg. wynik zmniejszył się średnio o 13,52 pkt. w grupie stosującej

wortioksetynę, zaś w grupie stosującej agomelatynę o 11,59 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-1,93 pkt., 95% CI=(-3,07; -0,79).

Wyniki te wskazują na istotną statystycznie przewagę wortioksetyny w porównaniu do agomelatyny w zakresie drugorzędowego punktu końcowego – zmiany nasilenia lęku wg skali HAM-A w badaniu REVIVE (por. Tab. 20).

Tab. 20. Zmiana nasilenia lęku wg skali HAM-A – wortioksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	wortioksetyna			agomelatyna			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
REVIVE Montgomery 2014	8 tyg.	252	-11,70	6,35	241	-9,80	6,21	-1,90 (-3,01; -0,79)	0,0008
REVIVE Clinical-Trials.gov	12 tyg.	252	-13,52	6,35	241	-11,59	6,52	-1,93 (-3,07; -0,79)	0,0009

Wyniki przedstawiono w punktach skali HAM-A.

CI – przedział ufności; HAM-A – skala nasilenia lęku wg Hamiltona; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

8.1.3 Nasilenie depresji wg skali CGI-S

W badaniu REVIVE zmiana nasilenia depresji w skali CGI-S (ang. *Clinical Global Impression-Severity*) po 8 tyg./12 tyg. w porównaniu do wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym. Wyższy wynik w skali CGI-S oznacza większe nasilenie depresji (por. Aneks 8). W grupie stosującej wortioksetynę wynik zmniejszył się średnio o 1,84 pkt., zaś w grupie stosującej agomelatynę o 1,55 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-0,29 pkt., 95% CI=(-0,48; -0,10). Po 12 tyg. wynik zmniejszył się średnio o 2,20 pkt. w grupie stosującej wortioksetynę, zaś w grupie stosującej agomelatynę o 1,93 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-0,27 pkt., 95% CI=(-0,46; -0,08).

Wyniki te wskazują na istotną statystycznie przewagę wortioksetyny w porównaniu do agomelatyny w zakresie drugorzędowego punktu końcowego – zmiany nasilenia depresji wg skali CGI-S w badaniu REVIVE, zarówno po 8, jak i po 12 tyg. (por. Tab. 21).

Tab. 21. Zmiana nasilenia depresji wg skali CGI-S – wortioksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	wortioksetyna			agomelatyna			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
REVIVE Montgomery 2014	8 tyg.	252	-1,84	1,11	241	-1,55	1,09	-0,29 (-0,48; -0,10)	0,0036
REVIVE Clinical-Trials.gov	12 tyg.	252	-2,20	1,11	241	-1,93	1,09	-0,27 (-0,46; -0,08)	0,0066

Wyniki przedstawiono w punktach skali CGI-S.

CGI-S – skala CGI, komponenta mierząca ciężkość choroby; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

8.1.4 Stan pacjenta wg skali CGI-I

W badaniu REVIVE zmiana stanu pacjenta w skali CGI-I, mierzącej odpowiedź pacjenta na terapię (ang. *Clinical Global Impression - Improvement*), po 8 tyg./12 tyg. w porównaniu do wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym. Wyższy wynik w skali CGI-I oznacza większe pogorszenie (por. Aneks 8). W grupie stosującej wortioksetynę wynik zwiększył się średnio o 1,97 pkt., zaś w grupie stosującej agomelatynę o 2,22 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-0,25 pkt., 95% CI=(-0,43; -0,07). Po 12 tyg. wynik zwiększył się średnio o 1,74 pkt. w grupie stosującej wortioksetynę, zaś w grupie stosującej agomelatynę o 1,99 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-0,25 pkt., 95% CI=(-0,43; -0,07).

Wyniki te wskazują na istotną statystycznie przewagę wortioksetyny w porównaniu do agomelatyny w zakresie drugorzędowego punktu końcowego – zmiany stanu pacjenta wg skali CGI-I w badaniu REVIVE, zarówno po 8, jak i po 12 tyg. (por. Tab. 22).

Tab. 22. Zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I – wortioksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	wortioksetyna			agomelatyna			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
REVIVE Montgomery 2014	8 tyg.	252	1,97	0,95	241	2,22	1,09	-0,25 (-0,43; -0,07)	0,0069
REVIVE Clinical-Trials.gov	12 tyg.	252	1,74	0,95	241	1,99	1,09	-0,25 (-0,43; -0,07)	0,0069

Wyniki przedstawiono w punktach skali CGI-I.

CGI-I – skala CGI, komponenta mierząca odpowiedź na terapię; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

8.1.5 Ocena ogólnej sprawności życiowej wg skali SDS

W badaniu REVIVE zmiana oceny ogólnej sprawności życiowej wg skali SDS po 8 tyg./12 tyg. w porównaniu do wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym. Wyższy wynik w skali SDS oznacza gorszą sprawność życiową (por. Aneks 8). W grupie stosującej wortioksetynę wynik zmniejszył się średnio o 9,28 pkt., zaś w grupie stosującej agomelatynę o 7,06 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-2,22 pkt., 95% CI=(-3,72; -0,72). Po 12 tyg. wynik zmniejszył się średnio o 10,99 pkt. w grupie stosującej wortioksetynę, zaś w grupie stosującej agomelatynę o 9,24 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-1,75 pkt., 95% CI=(-3,32; -0,18).

Wyniki te wskazują na istotną statystycznie przewagę wortioksetyny w porównaniu do agomelatyny w zakresie drugorzędowego punktu końcowego – zmiany oceny ogólnej sprawności życiowej wg skali SDS w badaniu REVIVE (por. Tab. 23).

Tab. 23. Zmiana oceny ogólnej sprawności życiowej wg skali SDS – wortioksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	wortioksetyna			agomelatyna			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
REVIVE Montgomery 2014	8 tyg.	252	-9,28	8,41	241	-7,06	8,54	-2,22 (-3,72; -0,72)	0,0038
REVIVE Clinical-Trials.gov	12 tyg.	252	-10,99	8,73	241	-9,24	9,00	-1,75 (-3,32; -0,18)	0,0290

Wyniki przedstawiono w punktach skali SDS.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; SDS – skala niepełnosprawności Sheehan; śr. – średnia.

8.1.6 Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D

W badaniu REVIVE zmiana jakości życia wg kwestionariusza oceny stanu zdrowia EQ-5D (ang. *EuroQol 5D*) po 8 tyg./12 tyg. w porównaniu do wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym. Wyższy wynik w wg kwestionariusza EQ-5D oznacza wyższą jakość życia. W grupie stosującej wortioksetynę wynik zwiększył się średnio o 20,60 pkt., zaś w grupie stosującej agomelatynę o 15,60 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=5,00 pkt., 95% CI=(1,53; 8,47). Po 12 tyg. różnicę średnich oszacowano na MD=4,70 pkt., 95% CI=(0,98; 8,42).

Wyniki te wskazują na istotną statystycznie przewagę wortioksetyny w porównaniu do agomelatyny w zakresie drugorzędowego punktu końcowego – jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D w badaniu REVIVE, zarówno po 8, jak i po 12 tyg. (por. Tab. 24).

Tab. 24. Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D – wortioksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	wortioksetyna			agomelatyna			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
REVIVE Montgomery 2014.	8 tyg.	252	20,60	19,05	241	15,60	20,18	5,00 (1,53; 8,47)	0,0049
REVIVE Montgomery 2014.	12 tyg.	252	b.d.	b.d.	241	b.d.	b.d.	4,70 (0,98; 8,42)	0,0137

Wyniki przedstawiono w punktach.

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; EQ-5D – kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D; MD – różnica średnich; N – liczbą osób w badanej grupie; p – wartość p; odchylenie standardowe; śr. – średnia.

8.1.7 Ocena ograniczenia w pracy wg kwestionariusza WLQ

W badaniu REVIVE zmiana oceny ograniczeń w pracy wg kwestionariusza WLQ po 8 tyg./12 tyg. w porównaniu do wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym. Wyższy wynik wg kwestionariusza WLQ oznacza większe ograniczenia w pracy (por. Aneks 8). W grupie stosującej wortioksetynę wynik zmniejszył się średnio o 0,06 pkt., zaś w grupie stosującej agomelatynę o 0,04 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-0,02 pkt., 95% CI=(-0,02; -0,02). Po 12 tyg. różnicę średnich oszacowano na MD=-0,01 pkt., 95% CI=(-0,03; 0,01).

Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę wortioksetyny w porównaniu do agomelatyny w zakresie drugorzędowego punktu końcowego – zmiany oceny ograniczeń w pracy wg kwestionariusza WLQ w badaniu REVIVE po 8 tyg. Wynik po 12 tyg. nie uzyskał istotności statystycznej (por. Tab. 25).

Tab. 25. Zmiana oceny ograniczeń w pracy wg kwestionariusza WLQ – wortioksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	wortioksetyna			agomelatyna			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
REVIVE Montgomery 2014.	8 tyg.	252	-0,06	0,00	241	-0,04	0,00	-0,02 (-0,02; -0,02)	<0,05*
REVIVE Montgomery 2014.	12 tyg.	252	b.d.	b.d.	241	b.d.	b.d.	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,3178

Wyniki przedstawiono w punktach.

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; odchylenie standardowe; śr. – średnia; WLQ – kwestionariusz ograniczeń w pracy.

* statystyka p oszacowana w badaniu, brak możliwości wyznaczenia – zerowe wartości SD.

8.1.8 Ocena funkcjonowania w rodzinie wg skali DFFS

W badaniu REVIVE zmiana oceny funkcjonowania w rodzinie wg kwestionariusza DFFS po 8 tyg./12 tyg. w porównaniu do wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym. Wyższy wynik w skali DFFS oznacza gorsze funkcjonowanie w rodzinie (por. Aneks 8). W grupie stosującej wortioksetynę wynik zmniejszył się średnio o 10,80 pkt., zaś w grupie stosującej agomelatynę o 7,90 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-2,90 pkt., 95% CI=(-4,84; -0,96). Po 12 tyg. różnicę średnich oszacowano na MD=-2,50 pkt., 95% CI=(-4,46; -0,54).

Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę wortioksetyny w porównaniu do agomelatyny w zakresie drugorzędowego punktu końcowego – zmiany funkcjonowania w rodzinie wg kwestionariusza DFFS w badaniu REVIVE zarówno po 8 jak i po 12 tyg. (por. Tab. 26).

Tab. 26. Zmiana oceny funkcjonowania w rodzinie wg skali DFFS – wortioksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	wortioksetyna			agomelatyna			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
REVIVE Montgomery 2014.	8 tyg.	252	-10,80	11,11	241	-7,90	10,87	-2,90 (-4,84; -0,96)	0,0036
REVIVE Montgomery 2014.	12 tyg.	252	b.d.	b.d.	241	b.d.	b.d.	-2,50 (-4,46; -0,54)	0,0127

Wyniki przedstawiono w punktach w skali DFFS.

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; DFFS – Skala Depresji i Funkcjonowania w Rodzinie; MD – różnica średnich; N – liczbą osób w badanej grupie; p – wartość p; odchylenie standardowe; śr. – średnia.

8.1.9 Odpowiedź na leczenie wg MADRS

Odpowiedź na leczenie w badaniu REVIVE, definiowana jest jako > 50% poprawa wartości MADRS w stosunku do wartości początkowej, była drugorzędowym punktem końcowym. Poniżej raportowano odsetek pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie. Po 8 tyg. w grupie stosującej wortioksetynę odsetek ten wyniósł 61,5%, natomiast w grupie stosującej agomelatynę 47,3%. Oszacowane – iloraz szans [OR=1,78, 95% CI=(1,24; 2,55)]; [OR=1,82, 95% CI=(1,26; 2,63)] oraz różnica ryzyka [RD=14,21 p.p., 95% CI=(5,50; 22,91)]; [RD=13,82 p.p., 95% CI=(5,38; 22,27)] wskazują na istotną statystycznie przewagę wortioksetyny nad agomelatyną w zakresie odpowiedzi na leczenie w ciągu odpowiednio 8 tyg oraz 12 tyg (por. Tab. 27).

Tab. 27. Odpowiedź na leczenie – wortioksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia; n/N (%)		Wyniki; wartość (95%CI); p. (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	agomelatyna	
REVIVE Montgomery 2014	8 tyg.	155/252 (61,5%)	114/241 (47,3%)	OR = 1,78 (1,24; 2,55); p = 0,0016
				RD = 14,21 (5,50; 22,91); p = 0,0014
				15,47 NNT (68,40 NNH; 6,95 NNT)
REVIVE Montgomery 2014	12 tyg.	176/252 (69,8%)	135/241 (56,0%)	OR = 1,82 (1,26; 2,63); p = 0,0015
				RD = 13,82 (5,38; 22,27); p = 0,0013
				7,23 NNT (4,49; 18,60) NNT

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N, (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	agomelatyna	

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

8.1.10 Remisja wg MADRS

Odpowiedź na leczenie w badaniu REVIVE, definiowana jako otrzymanie wartości MADRS ≤ 10 , była drugorzędowym punktem końcowym. Poniżej raportowano odsetek pacjentów, u których nastąpiła remisja. Po 8 tyg. w grupie stosującej wortioksetynę odsetek ten wyniósł 40,5%, natomiast w grupie stosującej agomelatynę 29,5%. Oszacowane – iloraz szans [OR=1,63, 95% CI=(1,12; 2,37)] oraz różnica ryzyka [RD=11,02 p.p., 95% CI=(2,66; 19,37)] wskazują na istotną statystycznie przewagę wortioksetyny nad agomelatyną w zakresie odpowiedzi na leczenie w ciągu 8 tyg. Po 12 tyg. w grupie stosującej wortioksetynę odsetek ten wyniósł 55,2%, natomiast w grupie stosującej agomelatynę 39,4%. Oszacowane – iloraz szans [OR=1,32, 95% CI=(1,32; 2,37)] oraz różnica ryzyka [RD=15,74 p.p., 95% CI=(7,03; 24,44)] wskazują na istotną statystycznie przewagę wortioksetyny nad agomelatyną również w horyzoncie 12 tyg. (por. Tab. 28).

Tab. 28. Remisja – wortioksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N, (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	agomelatyna	
REVIVE Montgomery 2014	8 tyg.	102/252 (40,5%)	71/241 (29,5%)	OR = 1,63 (1,12; 2,37); p = 0,0107
				RD = 11,02 (2,66; 19,37); p = 0,0098
				9,08 NNT (5,16; 37,63) NNT
REVIVE Montgomery 2014	12 tyg.	139/252 (55,2%)	95/241 (39,4%)	OR = 1,32 (1,32; 2,37); p = 0,0005
				RD = 15,74 (7,03; 24,44); p = 0,0004
				6,35 NNT (4,09; 14,21) NNT

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

8.2 Wortiooksetyna vs sertralina/wenlafaksyna – porównanie pośrednie

8.2.1 Remisja

Poniżej zestawiono wyniki dla remisji z poszczególnych badań, które wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego (por. Tab. 29). Należy zaznaczyć, że istnieją różnice w definicji/szacowaniu wyników w poszczególnych badaniach. W badaniu REVIVE remisję oceniano wg skali MADRS, w badaniu Kasper 2013 nie raportowano odsetka pacjentów, u których obserwowano remisję – wartość szacowano na podstawie wyników nasilenia depresji w skali HAM-D (por. Aneks 10), w badaniu STAR*D natomiast oceniano remisję wg skali HAM-D.

Tab. 29. Remisja – wyniki z badań, na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie.

Badanie	Definicja PK	Horyzont	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI) RD
			wortiooksetyna	agomelatyna	
REVIVE	całkowity wynik MADRS ≤ 10	8 tyg.	wortiooksetyna, 102/252 (40,5%)	agomelatyna, 71/241 (29,5%)	OR = 1,63 (1,12; 2,37)
					RD = 11,02 (2,66; 19,37)
Kasper 2013	*całkowity wynik wg HAM-D ≤ 7	6 tyg.	sertralina ok 24/96 (24,5%)	agomelatyna ok 22/80 (27,9%)	OR = 0,84 (0,69; 2,09)
					RD = -3,38 (-13,90; 7,10)
STAR*D	całkowity wynik wg HAM-D ≤ 7	14 tyg.	wenlafaksyna, 62/250 (24,8%)	sertralina, 42/238 (17,6%)	OR = 1,54 (0,99; 2,39)
					RD = 7,15 (-0,07; 14,37)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; HAM-D – skala oceny depresji Hamiltona; OR – iloraz szans; MADRS – skala depresji Montgomery-Asberg; n – liczná zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

* wartości szacowano na podstawie wyników nasilenia depresji wg skali HAM-D (por. Aneks 10).

Poniżej przedstawiono wyniki porównań pośrednich dla remisji (por. Tab. 30). Otrzymane wyniki dla ilorazu szans nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej w obu porównaniach. Wyniki dla różnicy ryzyka wskazują na istotną statystycznie przewagę wortiooksetyny nad sertralina.

Tab. 30. Remisja – porównania pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI)	RD (95% CI) [p.p.]
wortiooksetyna vs sertralina	1,94 (0,99; 3,79)	14,40 (0,98; 27,82)
wortiooksetyna vs wenlafaksyna	1,26 (0,56; 2,81)	7,25 (-7,99; 22,49)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka.

8.2.2 Odpowiedź na leczenie

Poniżej zestawiono wyniki dla odpowiedzi na leczenie z poszczególnych badań; które wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego (por. Tab. 31). W każdym badaniu odpowiedź mierzono przy wykorzystaniu innej ankiety. Zdecydowano się jednak przeprowadzić porównanie pośrednie wykorzystując poniższe wyniki (nie wydaje się, aby pomiary były na tyle zależne od stosowanych ankiet, że otrzymano istotne różnice w wynikach).

Tab. 31. Odpowiedź na leczenie – wyniki z badań, na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie.

Bada- nie	Definicja:PK	Hory- zont	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI); p (dla OR lub RD)
REVIVE	> 50% poprawa wartości MADRS w stosunku do wartości początkowej	8 tyg.	wortioksetyna, 155/252 (61,5%)	agomelatyna, 114/241 (47,3%)	OR = 1,78 (1,24; 2,55) RD = 14,21 (5,50; 22,91)
Kasper 2013	> 50% poprawa wartości HAM-D w stosunku do wartości początkowej	6 tyg.	sertralina, (55,2%)	agomelatyna, (67,5%)	OR = 0,60 (0,32; 1,11) RD = -11,99 (-26,30; 2,32)
STAR* ^D	> 50% poprawa wartości QIDS-SR-16 w stosunku do wartości początkowej	14 tyg.	wenlafaksyna, 70/250 (28,0%)	sertralina, 63/238 (26,5%)	OR = 1,08 (0,72; 1,61) RD = 1,53 (-6,37; 9,43)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; HAM-D – skala oceny depresji Hamiltona; OR – iloraz szans; MADRS – skala depresji Montgomery-Asberg; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; QIDS-SR-16 – RD – różnica ryzyka.

Poniżej przedstawiono wyniki porównań pośrednich dla odpowiedzi na leczenie (por. Tab. 32). Otrzymane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę wortioksetyny w porównaniu do sertraliny i wenlafaksyny.

Tab. 32. Odpowiedź na leczenie – porównania pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI)	RD (95% CI) [p; p ₁]
wortioksetyna vs sertralina	2,97 (1,45; 6,09)	26,20 (9,45; 42,95)
wortioksetyna vs wenlafaksyna	2,75 (1,21; 6,26)	24,67 (6,15; 43,19)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka.

9 Analiza skuteczności praktycznej

Do analizy skuteczności praktycznej włączono dwa opisy przypadków. Prace oraz wyniki opisano poniżej.

9.1 Pirdogan Aydin 2018

W publikacji został przedstawiony opis przypadku 58-letniej kobiety z MDD. Kobieta w przeszłości otrzymywała różne antydepresanty, takie jak: escitalopram, fluoksetyna oraz paroksetyna. Pacjentka powinna stale przyjmować leki ze względu na wysokie ryzyko nawrotu. U pacjentki wprowadzono wortioksetynę w dawce 10 mg po powolnym eliminowaniu wenlafaksyny. Po 10 dniach od wprowadzenia wortioksetyny, pacjentka miała objawy bezsenności, zwiększone: samoocenę, gadatliwość, nadaktywność, euforię i skłonności do irytacji. Pacjentka miała 17 pkt. w Skali Manii Younga. Wyniki testów laboratoryjnych: hemogramu, testu czynności nerek, testu czynności wątroby, elektrolitów i testu czynności tarczycy były w normie. U pacjentki podejrzewano indukcję objawów maniakałnych, dlatego zmniejszono dawkę do 5 mg na dzień. Tydzień po tej zmianie wynik w Skali Manii Younga wyniósł 14, a następnie wortioksetynę wycofano.

9.2 Yelken 2017

W publikacji przedstawiono opis przypadku 34-letniej kobiety z MDD, która przyjmowała leki przeciwdepresyjne od 11 lat. Pacjentka przez ostatni rok przyjmowała sertralinę 200 mg, która była nieskuteczna w leczeniu MDD. Ponieważ podejrzewano lekooporność, do terapii włączono lamotryginę 200 mg i aripiprazol 10 mg. Ze względu na brak odpowiedzi na tę terapię, postanowiono zmienić terapię na wortioksetynę 10 mg. Po wprowadzeniu wortioksetyny nie obserwowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych, poza silnym swędzeniem skóry głowy i przestrzeni międzypalcowych, które rozpoczęło się czwartego dnia od początku terapii. Po 30 dniach zaobserwowano zmniejszenie częstości myśli depresyjnych i afektów, wzmożone funkcjonowanie, częstsze wychodzenie z domu, zmniejszenie częstości występowania objawów, takich jak niepokój i amnezja.

10 Analiza bezpieczeństwa

10.1 Wortioksetyna vs agomelatyna

10.1.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W badaniu REVIVE odsetek pacjentów doświadczających jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem w horyzoncie 12 tyg. wyniósł 54,2% w grupie stosującej wortioksetynę i 52,5% w grupie stosującej agomelatynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,07, 95% CI=(0,75; 1,52)] oraz różnica ryzyka [RD=1,67 p.p., 95% CI=(-7,12; 10,46)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 33).

Tab. 33. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – wortioksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia; n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p. (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	agomelatyna	
REVIVE Montgomery 2014	12 tyg.	137/253 (54,2%)	127/242 (52,5%)	OR = 1,07 (0,75; 1,52); p = 0,7095
				RD = 1,67 (-7,12; 10,46); p = 0,7095
				59,85 NNH (9,56 NNH; 14,04 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

10.1.2 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W badaniu REVIVE odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w horyzoncie 12 tyg. wyniósł 5,9% w grupie stosującej wortioksetynę i 9,5% w grupie stosującej agomelatynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,60, 95% CI=(0,31; 1,18)] oraz różnica ryzyka [RD=-3,58 p.p., 95% CI=(-8,28; 1,13)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 34).

Tab. 34. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – wortioksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia; n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p. (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	agomelatyna	
REVIVE Montgomery 2014	12 tyg.	15/253 (5,9%)	23/242 (9,5%)	OR = 0,60 (0,31; 1,18); p = 0,1387
				RD = -3,58 (-8,28; 1,13); p = 0,1363
				27,97 NNT (12,08 NNH; 88,64 NNT)

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	agomelatyna	

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

10.1.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu REVIVE odsetek pacjentów doświadczających poważnych zdarzeń niepożądanych w horyzoncie 12 tyg. wyniósł 5,5% w grupie stosującej wortioksetynę i 8,3% w grupie stosującej agomelatynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,65, 95% CI=(0,32; 1,32)] oraz różnica ryzyka [RD=-2,73 p.p., 95% CI=(-7,20; 1,74)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 35).

Tab. 35. Ciężkie zdarzenia niepożądane – wortioksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	agomelatyna	
REVIVE Montgomery 2014	12 tyg.	3/253 (1,2%)	4/242 (1,7%)	OR = 0,71 (0,16; 3,22); p = 0,6614 RD = -0,47 (-2,56; 1,62); p = 0,6610 214,08 NNT (61,70 NNH; 39,14 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

10.1.4 Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych

W badaniu REVIVE odsetek pacjentów przerywający leczenie z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych w horyzoncie 12 tyg. wyniósł 5,5% w grupie stosującej wortioksetynę i 8,3% w grupie stosującej agomelatynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,65, 95% CI=(0,32; 1,32)] oraz różnica ryzyka [RD=-2,73 p.p., 95% CI=(-7,20; 1,74)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 36).

Tab. 36. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych – wortioksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N, (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	agomelatyna	
REVIVE Montgomery 2014	12 tyg.	3/253 (1,2%)	1/242 (0,4%)	OR = 2,89 (0,30; 28,00); p = 0,3592
				RD = 0,77 (-0,79; 2,33); p = 0,3316
				129,44 NNH (42,88 NNH; 127,05 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

10.1.5 Zgony

Zarówno w grupie otrzymujących wortioksetynę, jak i w grupie leczonej agomelatyną nie odnotowano zgonów (por. Tab. 37).

Tab. 37. Zgony – wortioksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N, (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	agomelatyna	
REVIVE Montgomery 2014	12 tyg.	0/253 (0,0%)	0/242 (0,0%)	-
				RD = 0,00 (-0,79; 0,79); p = 1,0000
				N.A. NNH (126,82 NNT; 126,82 NNH)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

10.1.6 Zachowania samobójcze

Zarówno w grupie otrzymujących wortioksetynę, jak i w grupie leczonej agomelatyną nie odnotowano zachowań samobójczych (por. Tab. 38).

Tab. 38. Zachowania samobójcze – wortioksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p. (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	agomelatyna	
REVIVE Montgomery 2014	12 tyg.	0/253 (0,0%)	0/242 (0,0%)	-
		RD = 0,00 (-0,79; 0,79); p = 1,0000		
		N.A. NNH (126,82 NNT; 126,82 NNH)		

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

10.1.7 Myśli samobójcze z samookaleczaniem

Zarówno w grupie otrzymujących wortioksetynę, jak i w grupie leczonej agomelatyną nie odnotowano myśli samobójczych z samookaleczaniem (por. Tab. 39).

Tab. 39. Myśli samobójcze z samookaleczaniem – wortioksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p. (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	agomelatyna	
REVIVE Montgomery 2014	12 tyg.	0/253 (0,0%)	0/242 (0,0%)	-
		RD = 0,00 (-0,79; 0,79); p = 1,0000		
		N.A. NNH (126,82 NNT; 126,82 NNH)		

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

10.1.8 Nudności

W badaniu REVIVE odsetek pacjentów doświadczających nudności w horyzoncie 12 tyg. wyniósł 16,2% w grupie stosującej wortioksetynę i 9,1% w grupie stosującej agomelatynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,93, 95% CI=(1,11; 3,36)] oraz różnica ryzyka [RD=7,11 p.p., 95% CI=(1,31; 12,92)] wskazują na istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia nudności w grupie wortioksetyny (por. Tab. 40).

Tab. 40. Nudności – wortioksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	agomelatyna	
REVIVE Montgomery 2014	12 tyg.	41/253 (16,2%)	22/242 (9,1%)	OR = 1,93 (1,11; 3,36); p = 0,0190
				RD = 7,11 (1,31; 12,92); p = 0,0164
				14,06 NNH (1,74; 76,56) NNH

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

10.1.9 Ból głowy

W badaniu REVIVE odsetek pacjentów doświadczających bólu głowy w horyzoncie 12 tyg. wyniósł 10,3% w grupie stosującej wortioksetynę i 13,2% w grupie stosującej agomelatynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,75, 95% CI=(0,43; 1,30)] oraz różnica ryzyka [RD=-2,95 p.p., 95% CI=(-8,62; 2,73)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 41).

Tab. 41. Ból głowy – wortioksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	agomelatyna	
REVIVE Montgomery 2014	12 tyg.	26/253 (10,3%)	32/242 (13,2%)	OR = 0,75 (0,43; 1,30); p = 0,3094
				RD = -2,95 (-8,62; 2,73); p = 0,3089
				33,94 NNT (36,64 NNH; 11,60 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

10.1.10 Zawroty głowy

W badaniu REVIVE odsetek pacjentów doświadczających zawrotów głowy w horyzoncie 12 tyg. wyniósł 7,1% w grupie stosującej wortioksetynę i 11,6% w grupie stosującej agomelatynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,59, 95% CI=(0,31; 1,09)] oraz różnica ryzyka [RD=-4,46 p.p., 95% CI=(-9,58; 0,67)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 42).

Tab. 42. Zawroty głowy – wortioksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p. (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	agomelatyna	
REVIVE Montgomery 2014	12 tyg.	18/253 (7,1%)	28/242 (11,6%)	OR = 0,59 (0,31; 1,09); p = 0,0907
				RD = -4,46 (-9,58; 0,67); p = 0,0884
				22,44 NNT (149,16 NNH; 10,44 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

10.1.11 Senność

W badaniu REVIVE odsetek pacjentów doświadczających senności w horyzoncie 12 tyg. wyniósł 4,0% w grupie stosującej wortioksetynę i 7,9% w grupie stosującej agomelatynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,48 95% CI=(0,22; 1,06)] oraz różnica ryzyka [RD=-3,90 p.p., 95% CI=(-8,05; 0,25)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 43).

Tab. 43. Senności – wortioksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p. (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	agomelatyna	
REVIVE Montgomery 2014	12 tyg.	10/253 (4,0%)	19/242 (7,9%)	OR = 0,48 (0,22; 1,06); p = 0,0699
				RD = -3,90 (-8,05; 0,25); p = 0,0658
				25,65 NNT (392,85 NNH; 12,42 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

10.1.12 Zdarzenia niepożądane związane ze snem

W badaniu REVIVE odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych związanych ze snem (bezsenności, senności, bezsenności początkowej, bezsenności zasadniczej, bezsenności terminalnej, zaburzeń snu) w horyzoncie 12 tyg. wyniósł 11,1% w grupie stosującej wortioksetynę i 10,7% w grupie stosującej agomelatynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,03 95% CI=(0,59; 1,82)] oraz różnica ryzyka [RD=0,32 p.p., 95% CI=(-5,17; 5,82)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 44).

Tab. 44. Zdarzenia niepożądane związane ze snem – wortioksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N, (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	agomelatyna	
REVIVE Montgomery 2014	12 tyg.	28/253 (11,1%)	26/242 (10,7%)	OR = 1,03 (0,59; 1,82); p = 0,9082
				RD = 0,32 (-5,17; 5,82); p = 0,9081
				309,22 NNH (17,19 NNH; 19,35 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

10.1.13 Zdarzenia niepożądane związane z funkcjami seksualnymi

W badaniu REVIVE odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych związanych z funkcjami seksualnymi w horyzoncie 12 tyg. wyniósł 11,1% w grupie stosującej wortioksetynę i 10,7% w grupie stosującej agomelatynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,88 95% CI=(0,12; 71,07)] oraz różnica ryzyka [RD=0,40 p.p., 95% CI=(-0,71; 1,50)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 45).

Tab. 45. Zdarzenia niepożądane związane z funkcjami seksualnymi – wortioksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N, (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	agomelatyna	
REVIVE Montgomery 2014	12 tyg.	1/253 (0,4%)	0/242 (0,0%)	OR = 2,88 (0,12; 71,07); p = 0,5176
				RD = 0,40 (-0,71; 1,50); p = 0,4817
				253,00 NNH (66,83 NNH; 141,67 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

10.1.14 Zmiany istotne klinicznie

W badaniu REVIVE odsetek pacjentów, u których rozpoznano zmiany istotne klinicznie w horyzoncie 12 tyg. wyniósł 0,0% w grupie stosującej wortioksetynę i 0,4% w grupie stosującej agomelatynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,32 95% CI=(0,01; 7,83)] oraz różnica ryzyka [RD=-0,41 p.p., 95% CI=(-1,54; 0,71)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 46).

Tab. 46. Zmiany istotne klinicznie – wortioksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	agomelatyna	
REVIVE Montgomery 2014	12 tyg.	0/253 (0,0%)	1/242 (0,4%)	OR = 0,32 (0,01; 7,83); p = 0,4831
				RD = -0,41 (-1,54; 0,71); p = 0,4718
				242,00 NNT (140,37 NNH; 64,98 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

10.2 Wortiooksetyna vs sertralina/wenlafaksyna – porównanie pośrednie

10.2.1 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Poniżej zestawiono wyniki dla przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych z poszczególnych badań, które wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego (por. Tab. 31). Wykorzystując poniższe wyniki przeprowadzono porównanie pośrednie wortioksetyna vs sertralina oraz wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Tab. 47. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – wyniki z badań, na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie.

Badanie	Horyzont	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI); p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	agomelatyna	
REVIVE	8 tyg.	wortiooksetyna, 15/253 (5,9%)	agomelatyna, 23/242 (9,5%)	OR = 0,60 (0,31; 1,18)
				RD = -3,58 (-8,28; 1,13)
Kasper 2013	6 tyg.	sertralina, (12;2%)	agomelatyna, (3,7%)	OR = 3,67 (1,00; 13,49)
				RD = 8,75 (0,93; 16,57)
STAR*D	14 tyg.	wenlafaksyna, 53/250 (21,2%)	sertralina, 50/238 (21,0%)	OR = 1,01 (0,65; 1,56)
				RD = 0,19 (-7,05; 7,43)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; MADRS – skala depresji Montgomery-Asberg; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Poniżej przedstawiono wyniki porównań pośrednich dla przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (por. Tab. 48). Otrzymane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę wortioksetyny w porównaniu do sertraliny i wenlafaksyny.

Tab. 48. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – porównania pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI)	RD (95% CI) [p; p_c]
wortiooksetyna vs sertralina	0,16 (0,04; 0,71)	-12,33 (-21,46; -3,20)
wortiooksetyna vs wenlafaksyna	0,16 (0,04; 0,71)	-12,52 (-24,17; -0,87)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka.

11 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

11.1 Wortiooksetyna vs wenlafaksyna

11.1.1 Dowolne zdarzenia niepożądane

W badaniu Alvarez 2012 odsetek pacjentów doświadczających jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w horyzoncie 6 tyg. wyniósł 74,0% w grupie stosującej wortiooksetynę i 75,2% w grupie stosującej wenlafaksynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,94, 95% CI=(0,51; 1,74)] oraz różnica ryzyka [RD=-1,22 p.p., 95% CI=(-12,94; 10,50)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 49).

Tab. 49. Dowolne zdarzenia niepożądane – wortiooksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia; n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI); p (dla OR lub RD)
		wortiooksetyna	wenlafaksyna	
Alvarez 2012	6 tyg.	74/100 (74,0%)	85/113 (75,2%)	OR = 0,94 (0,51; 1,74); p = 0,8380
				RD = -1,22 (-12,94; 10,50); p = 0,8381
				81,88 NNT (9,53 NNH; 7,73 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

11.1.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W badaniu Wang 2015 odsetek pacjentów doświadczających zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem w horyzoncie 8 tyg. wyniósł 59,2% w grupie stosującej wortiooksetynę i 67,7% w grupie stosującej wenlafaksynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,69, 95% CI=(0,47; 1,03)] oraz różnica ryzyka [RD=-8,46 p.p., 95% CI=(-17,46; 0,55)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 50).

Tab. 50. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – wortiooksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia; n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI); p (dla OR lub RD)
		wortiooksetyna	wenlafaksyna	
Wang 2015	8 tyg.	125/211 (59,2%)	153/226 (67,7%)	OR = 0,69 (0,47; 1,03); p = 0,0668
				RD = -8,46 (-17,46; 0,55); p = 0,0657
				11,82 NNT (181,84 NNH; 5,73 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p. (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

11.1.3 Przerwanie leczenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Częstość występowania przerwania leczenia związanego ze zdarzeniem niepożądanym oceniano w badaniach Alvarez 2012 i Wang 2015. Jedynie wyniki z badania Wang 2015 wskazują na niższą częstość występowania przerwania leczenia związanego ze zdarzeniami niepożądanymi w grupie wortioksetyny niż w grupie wenlafaksyny, zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Tab. 51).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania Alvarez 2012 i Wang 2015. Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość przerwania leczenia związanego ze zdarzeniami niepożądanymi w grupie wortioksetyny w porównaniu do grupy wenlafaksyny, zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Rys. 8 i Rys. 9).

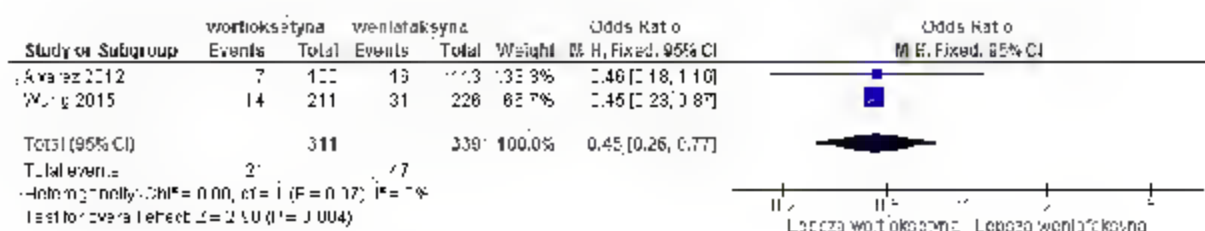
Tab. 51. Przerwanie leczenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi – wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p. (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	
Alvarez 2012	6 tyg.	7/100 (7,0%)	16/113 (14,2%)	OR = 0,46 (0,18; 1,16); p = 0,0992
				RD = -7,16 (-15,30; 0,99); p = 0,0849
				13,97 NNT (101,52 NNH; 6,53 NNT)
Wang 2015	8 tyg.	14/211 (6,6%)	31/226 (13,7%)	OR = 0,45 (0,23; 0,87); p = 0,0170
				RD = -7,08 (-12,69; -1,48); p = 0,0132
				14,12 NNT (7,88; 67,64) NNT

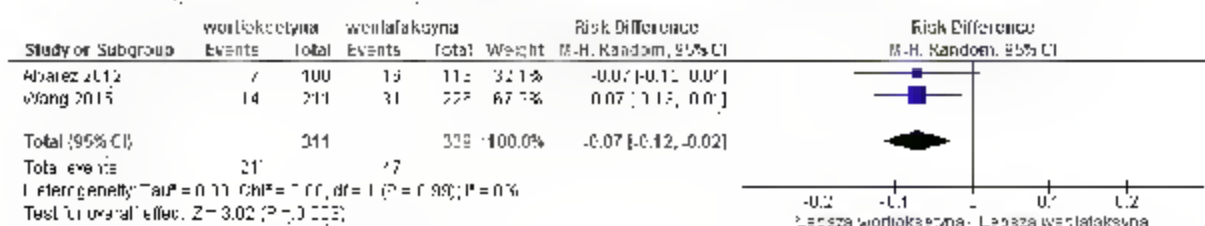
Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 8. Przerwanie leczenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 9. Przerwanie leczenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: różnica ryzyka.



11.1.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oceniano w badaniach Alvarez 2012 i Wang 2015. Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią wortioksetyną a wenlafaksyną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Tab. 52).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania Alvarez 2012 i Wang 2015. Wyniki metaanalizy wskazują na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy terapią wortioksetyną a terapią wenlafaksyną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Rys. 10 i Rys. 11).

Tab. 52. Ciężkie zdarzenia niepożądane – wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	
Alvarez 2012	6 tyg.	2/100 (2,0%)	1/113 (0,9%)	OR = 2,29 (0,20; 25,60); p = 0,5024
				RD = 1,12 (-2,13; 4,36); p = 0,5003
				89,68 NNH (22,95 NNH; 47,01 NNT)
Wang 2015	8 tyg.	2/211 (0,9%)	8/226 (3,5%)	OR = 0,26 (0,05; 1,24); p = 0,0915
				RD = -2,59 (-5,33; 0,15); p = 0,0638
				38,58 NNT (670,62 NNH; 18,75 NNT)

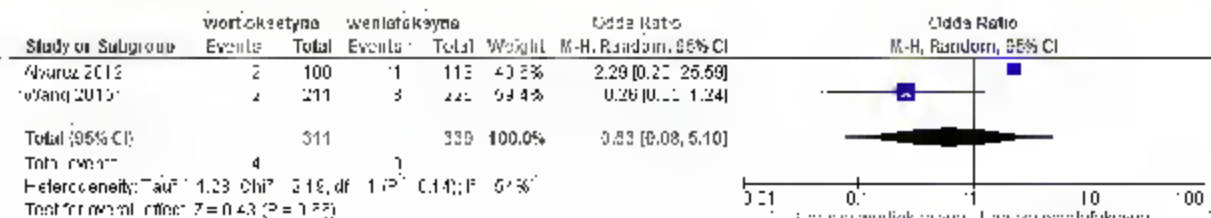
Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji

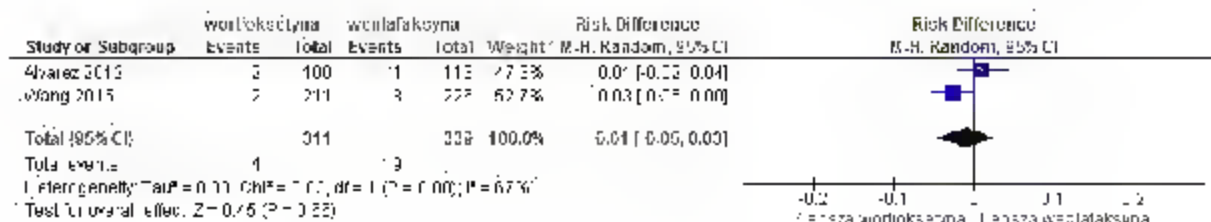
Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	

wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 10. Ciężkie zdarzenia niepożądane – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 11. Ciężkie zdarzenia niepożądane – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: różnica ryzyka.



11.1.5 Zgony

Częstość występowania zgonów oceniano w badaniach Alvarez 2012 i Wang 2015. W obu badaniach nie odnotowano zgonów (por. Tab. 53).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania Alvarez 2012 i Wang 2015. Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią wortioksetyną a terapią wenlafaksyną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego dla miary bezwzględnej (por. Rys. 12).

Tab. 53. Zgony – wortioksetyna vs wenlafaksyna.

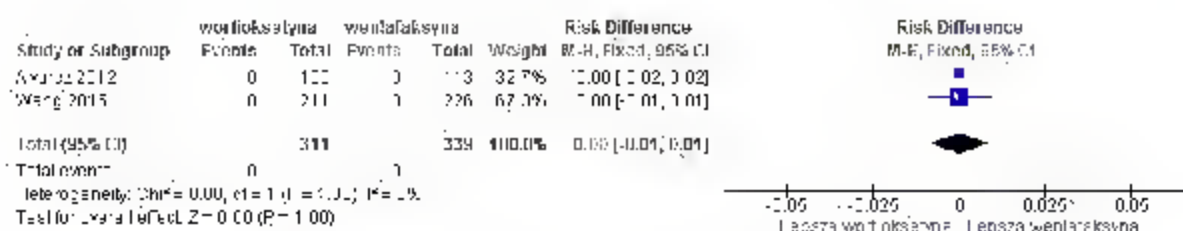
Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	
Alvarez 2012	6 tyg.	0/100 (0,0%)	0/113 (0,0%)	brak OR
				RD = 0,00 (-1,83; 1,83); p = 1,0000
				brak NNH (54,68 NNT; 54,68 NNH)
Wang 2015	8 tyg.	0/211 (0,0%)	0/226 (0,0%)	brak OR
				RD = 0,00 (-0,89; 0,89); p = 1,0000
				brak NNH (111,92 NNT; 111,92 NNH)

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; n.d. – nie dotyczy; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 12. Zgony – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: różnica ryzyka.



11.1.6 Zdarzenia niepożądane związane z dysfunkcją seksualną

W badaniu Alvarez 2012 odsetek pacjentów doświadczających zdarzenia niepożądanego związanego z dysfunkcją seksualną w horyzoncie 6 tyg. wyniósł 1,0% w grupie stosującej wortioksetynę i 12,4% w grupie stosującej wenlafaksynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,07, 95% CI=(0,01; 0,55)] oraz różnica ryzyka [RD=-11,39 p.p., 95% CI=(-17,77; -5,01)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania ocenianego punktu końcowego w grupie wortioksetyny niż w grupie wenlafaksyny (por. Tab. 54).

Tab. 54. Zdarzenia niepożądane związane z dysfunkcją seksualną – wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	
Alvarez 2012	6 tyg.	1/100 (1,0%)	14/113 (12,4%)	OR = 0,07 (0,01; 0,55); p = 0,0115 RD = -11,39 (-17,77; -5,01); p = 0,0005 8,78 NNH (5,63; 19,96) NNH

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

11.1.7 Zachowania samobójcze

Częstość występowania zachowań samobójczych oceniano w badaniach Alvarez 2012 i Wang 2015. Punkt ten definiowany był jedynie w opracowaniu Wang 2015, jako zdarzenie celowego przedawkowania, próby samobójczej lub przedsięwzięcia planu samobójstwa. Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią wortioksetyną a wenlafaksyną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Tab. 55).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania Alvarez 2012 i Wang 2015. Wyniki metaanalizy wskazują na brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy terapią wortioksetyną a terapią wenlafaksyną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego dla bezwzględnej miary efektu (por. Rys. 13).

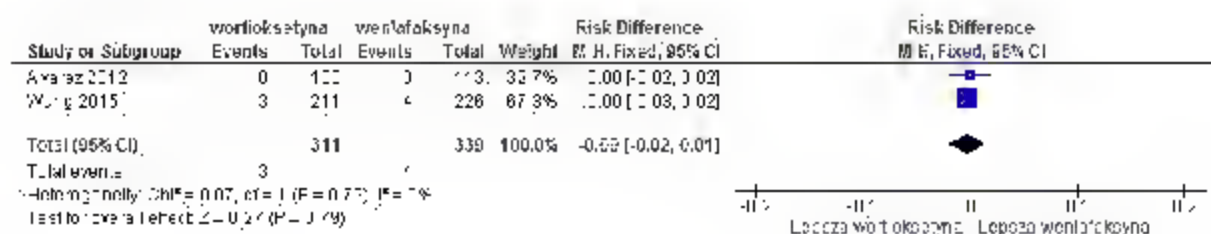
Tab. 55. Zachowania samobójcze – wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Horizont tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	
Alvarez 2012	6 tyg.	0/100 (0,0%)	0/113 (0,0%)	brak OR
				RD = 0,00 (-1,83; 1,83); p = 1,0000
				brak NNT (54,68 NNH; 54,68 NNT)
Wang 2015	8 tyg.	3/211 (1,4%)	4/226 (1,8%)	OR = 0,80 (0,18; 3,62); p = 0,7725
				RD = -0,35 (-2,69; 2,00); p = 0,7712
				287,27 NNT (50,03 NNH; 37,11 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; n.d. – nie dotyczy; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 13. Zachowania samobójcze – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: różnica ryzyka.



11.1.8 Nudności

Częstość występowania nudności oceniano w badaniach Alvarez 2012 i Wang 2015. Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią wortioksetyną a wenlafaksyną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Tab. 56).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania Alvarez 2012 i Wang 2015. Wyniki metaanalizy wskazują na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy terapią wortioksetyną a terapią wenlafaksyną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Rys. 14 i Rys. 15).

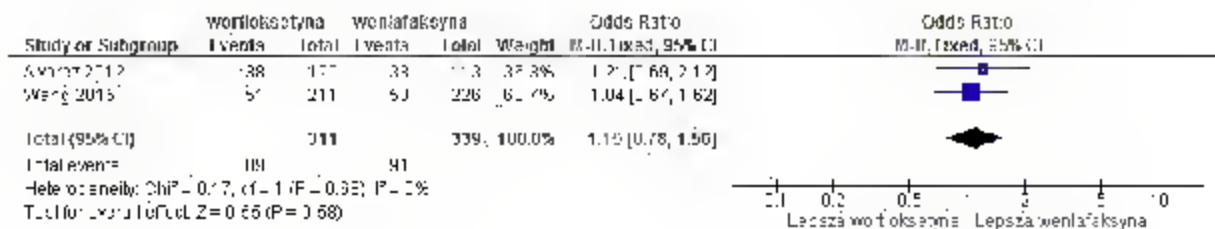
Tab. 56. Nudności – wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI); p. (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	
Alvarez 2012	6 tyg.	38/100 (38,0%)	38/113 (33,6%)	OR = 1,21 (0,69; 2,12); p = 0,5065
				RD = 4,37 (-8,53; 17,27); p = 0,5065
				22,87 NNH (5,79 NNH; 11,73 NNT)
Wang 2015	8 tyg.	51/211 (24,2%)	53/226 (23,5%)	OR = 1,04 (0,67; 1,62); p = 0,8600
				RD = 0,72 (-7,27; 8,71); p = 0,8600
				139,03 NNH (11,48 NNH; 13,75 NNT)

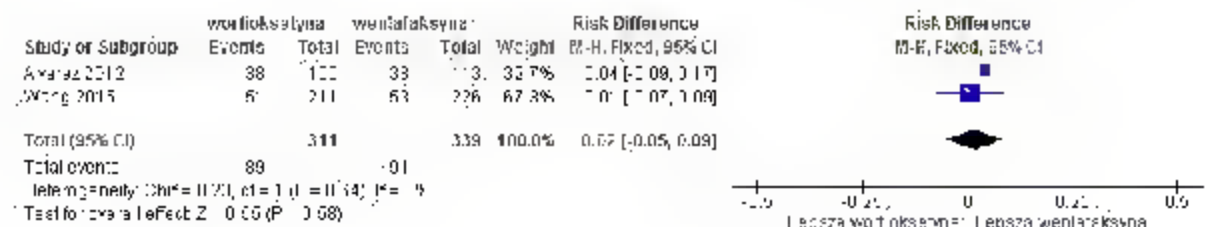
Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 14. Nudności – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 15. Nudności – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: różnica ryzyka.



11.1.9 Ból głowy

Częstość występowania bólu głowy oceniano w badaniach Alvarez 2012 i Wang 2015. Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią wortioksetyną a wenlafaksyną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Tab. 57).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania Alvarez 2012 i Wang 2015. Wyniki metaanalizy wskazują na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy terapią wortioksetyną a terapią wenlafaksyną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Rys. 16 i Rys. 17).

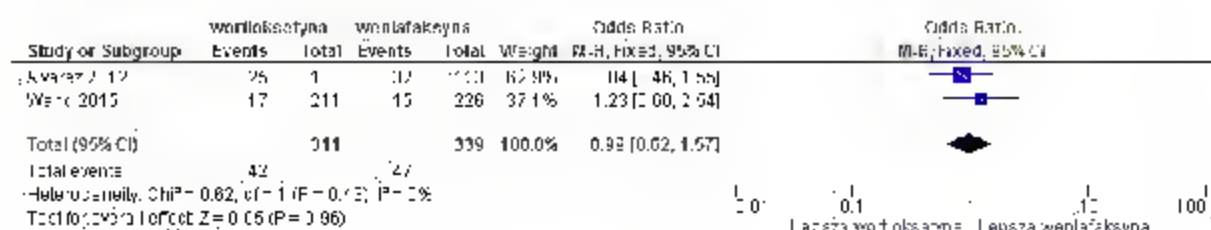
Tab. 57. Ból głowy – wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia; n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	
Alvarez 2012	6 tyg.	25/100 (25,0%)	32/113 (28,3%)	OR = 0,84 (0,46; 1,55); p = 0,5853
				RD = -3,32 (-15,19; -8,56); p = 0,5839
				30;13 NNT (11,69 NNH; 6,58 NNT)
Wang 2015	8 tyg.	17/211 (8,1%)	15/226 (6,6%)	OR = 1,23 (0,60; 2,54); p = 0,5697
				RD = 1,42 (-3,48; 6,32); p = 0,5702
				70,44.NNH (15,82 NNH; 28,72 NNT)

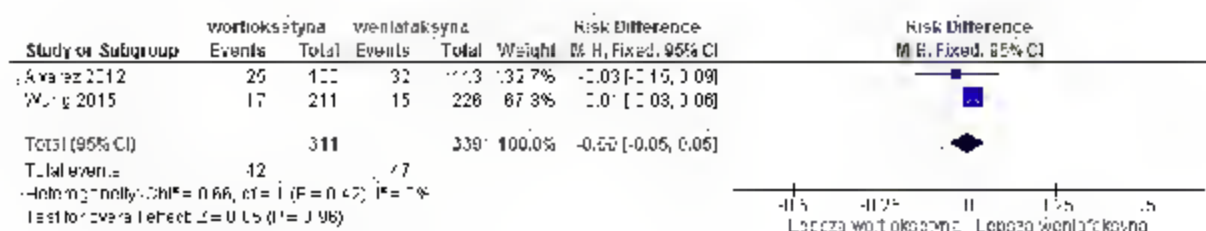
Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnicą ryzyka.

Rys. 16. Ból głowy – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 17. Ból głowy – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: różnica ryzyka.



11.1.10 Nadmierna potliwość

W badaniu Alvarez 2012 odsetek pacjentów doświadczających nadmiernej potliwości w horyzoncie 6 tyg. wyniósł 10,0% w grupie stosującej wortioksetynę i 15,0% w grupie stosującej wenlafaksynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,63, 95% CI=(0,27; 1,44)] oraz różnica ryzyka [RD=-5,04 p.p., 95% CI=(-13,88; -3,79)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość zdarzeń nadmiernej potliwości w grupie wortioksetyny niż w grupie wenlafaksyny (por. Tab. 58).

Tab. 58. Nadmierna potliwość – wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia; n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI); p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	
Alvarez 2012	6 tyg.	10/100 (10,0%)	17/113 (15,0%)	OR = 0,63 (0,27; 1,44); p = 0,2724 RD = -5,04 (-13,88; -3,79); p = 0,2630 19,82 NNT (26; 39 NNH; 7,21 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

11.1.11 Zawroty głowy

Częstość występowania zawrotów głowy oceniano w badaniach Alvarez 2012 i Wang 2015. Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią wortioksetyną a wenlafaksyną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Tab. 59).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania Alvarez 2012 i Wang 2015. Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania zawrotów głowy w grupie wortioksetyny niż w grupie wenlafaksyny, zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Rys. 18 i Rys. 19).

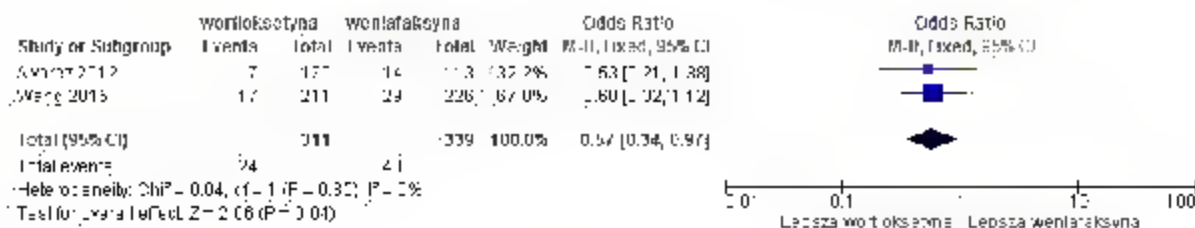
Tab. 59. Zawroty głowy – wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	
Alvarez 2012	6 tyg.	7/100 (7,0%)	14/113 (12,4%)	OR = 0,53 (0,21; 1,38); p = 0,1934
				RD = -5,39 (-13,26; 2,48); p = 0,1794
				18,56-NNT (40,34 NNH; 7,54 NNT)
Wang 2015	8 tyg.	17/211 (8,1%)	29/226 (12,8%)	OR = 0,60 (0,32; 1,12); p = 0,1069
				RD = -4,77 (-10,48; 0,93); p = 0,1007
				20,94 NNT (108,00 NNH; 9,55 NNT)

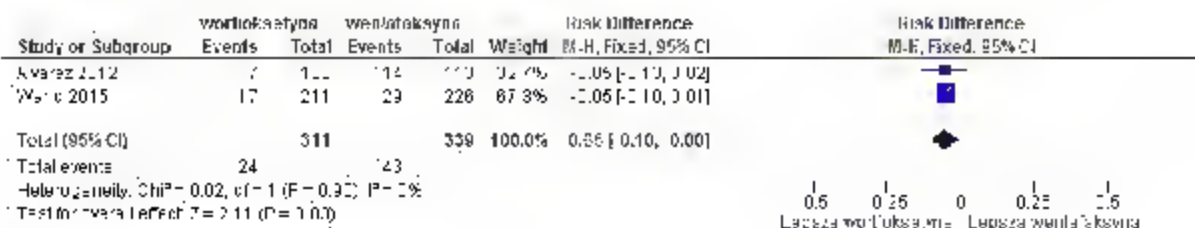
Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 18. Zawroty głowy – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 19. Zawroty głowy – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: różnica ryzyka.



11.1.12 Suchość w ustach

Częstość występowania zdarzeń suchości w ustach oceniano w badaniach Alvarez 2012 i Wang 2015. Wyniki z badania Alvarez 2012 wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania suchości w ustach w grupie wortioksetyny niż w grupie wenlafaksyny dla miary bezwzględnej. Pozostałe wyniki z poszczególnych badań nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 60).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania Alvarez 2012 i Wang 2015. Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania suchości w ustach w grupie stosującej wortioksetynę niż w grupie stosującej wenlafaksynę; zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Rys. 20 i Rys. 21).

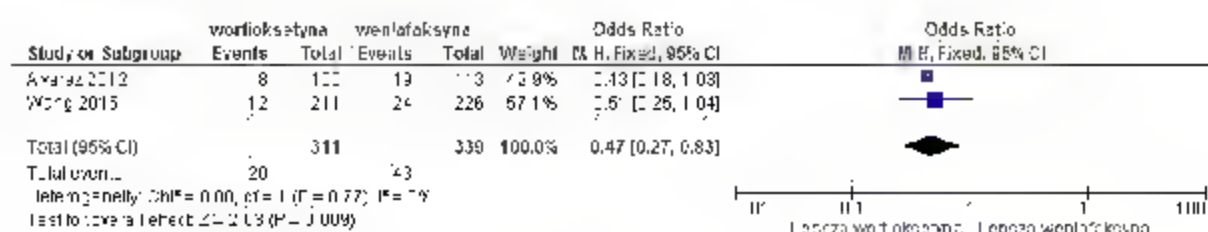
Tab. 60. Suchość w ustach – wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Horizont, tyg.	Terapia, n/N (%):		Wyniki: wartość (95%CI), p: (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	
Alvarez 2012	6 tyg.	8/100 (8,0%)	19/113 (16,8%)	OR = 0,43 (0,18; 1,03); p = 0,0587
				RD = -8,81 (-17,52; -0,11); p = 0,0473
				11,35 NNT (939,83; 5,71) NNT
Wang 2015	8 tyg.	12/211 (5,7%)	24/226 (10,6%)	OR = 0,51 (0,25; 1,04); p = 0,0649
				RD = -4,93 (-10,02; 0,16); p = 0,0575
				20,27 NNT (637,24 NNH; 9,98 NNT)

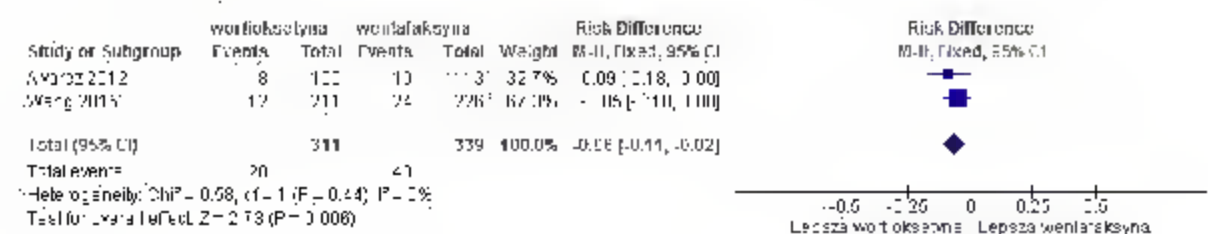
Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 20. Suchość w ustach – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 21. Suchość w ustach – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: różnica ryzyka.



11.1.13 Przypadkowe przedawkowanie

W badaniu Wang 2015 przypadkowe przedawkowanie definiowano jako przyjęcie wyższej niż przepisywana dawki leku. W badaniu tym odsetek pacjentów doświadczających przypadkowego przedawkowania w horyzoncie 8 tyg. wyniósł 4,7% w grupie stosującej wortioksetynę i 5,3% w grupie stosującej wenlafaksynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,89, 95% CI=(0,38; 2,10)] oraz różnica ryzyka [RD=-0,57 p.p., 95% CI=(-4,67; 3,52)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 61).

Tab. 61. Przypadkowe przedawkowanie – wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Horyzont; tyg.	Terapia, n/N, (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p. (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	
Wang 2015	8 tyg.	10/211 (4,7%)	12/226 (5,3%)	OR = 0,89 (0,38; 2,10); p = 0,7853
				RD = -0,57 (-4,67; 3,52); p = 0,7848
				175,32 NNT (28,37 NNH; 21,44 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

11.1.14 Zmniejszony apetyt

W badaniu Wang 2015 odsetek pacjentów doświadczających zmniejszonego apetytu w horyzoncie 6 tyg. wyniósł 4,7% w grupie stosującej wortioksetynę i 10,2% w grupie stosującej wenlafaksynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,44, 95% CI=(0,20; 0,95)] oraz różnica ryzyka [RD=-5,44 p.p., 95% CI=(-10,31; -0,56)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość ocenianego punktu końcowego w grupie wortioksetyny niż w grupie wenlafaksyny (por. Tab. 62).

Tab. 62. Zmniejszony apetyt – wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Horyzont; tyg.	Terapia, n/N, (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p. (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	
Wang 2015	8 tyg.	10/211 (4,7%)	23/226 (10,2%)	OR = 0,44 (0,20; 0,95); p = 0,0356
				RD = -5,44 (-10,31; -0,56); p = 0,0288
				18,69 NNT (177,49; 9,70) NNT

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

11.1.15 Zaparcia

Częstość występowania zaparć oceniano w badaniach Alvarez 2012 i Wang 2015. Z wyjątkiem wyniku dla miary bezwzględnej z badania Alvarez 2012, wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią wortioksetyną a wenlafaksyną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Tab. 63).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania Alvarez 2012 i Wang 2015. Wyniki metaanalizy wskazują istotnie statystycznie niższą częstość zaparć w grupie stosującej wortioksetynę niż w grupie stosującej wenlafaksynę, zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Rys. 22 i Rys. 23).

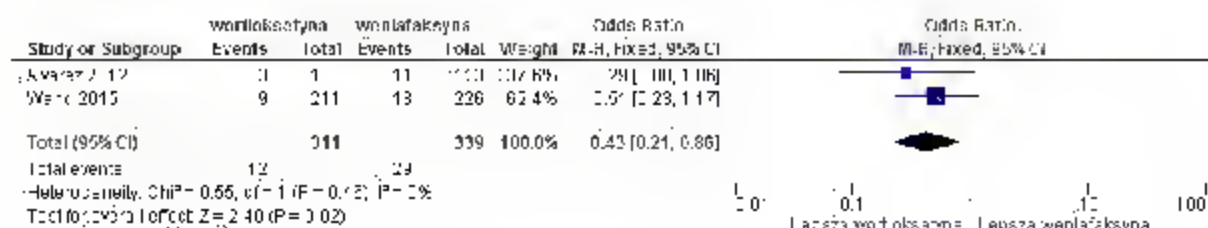
Tab. 63. Zaparcia – wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia; n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	
Alvarez 2012	6 tyg.	3/100 (3,0%)	11/113 (9,7%)	OR = 0,29 (0,08; 1,06); p = 0,0610
				RD = -6,73 (-13,14; -0,33); p = 0,0394
				14,85 NNT (305,46; 7,61) NNT
Wang 2015	8 tyg.	9/211 (4,3%)	18/226 (8,0%)	OR = 0,51 (0,23; 1,17); p = 0,1140
				RD = -3,70 (-8,16; 0,76); p = 0,1041
				27,03 NNT (131; 38 NNH; 12,26 NNT)

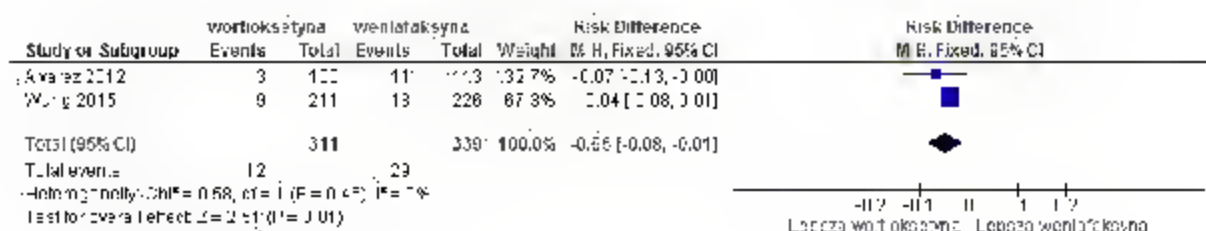
Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnicą ryzyka.

Rys. 22. Zaparcia – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 23. Zaparcia – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: różnica ryzyka.



11.1.16 Biegunka

W badaniu Alvarez 2012 odsetek pacjentów doświadczających niewyraźnego widzenia w horyzontie 6. tyg. wyniósł 7,0% w grupie stosującej wortioksetynę i 4,4% w grupie stosującej wenlafaksynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,63, 95% CI=(0,50; 5,29)] oraz różnica ryzyka [RD=2,58 p.p., 95% CI=(-3,70; 8,85)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 64).

Tab. 64. Biegunka – wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	
Alvarez 2012	6 tyg.	7/100 (7,0%)	5/113 (4,4%)	OR = 1,63 (0,50; 5,29); p = 0,4198
				RD = 2,58 (-3,70; 8,85); p = 0,4212
				38,83 NNH (11,30 NNT; 27,02 NNH)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

11.1.17 Bezsenność

Częstość występowania bezsenności oceniano w badaniach Alvarez 2012 i Wang 2015. Wyniki z badania Wang 2015 wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania bezsenności w grupie wortioksetyny niż w grupie wenlafaksyny, zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej. Wyniki z badania Alvarez 2012 nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 65).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania Alvarez 2012 i Wang 2015. Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość zdarzeń bezsenności w grupie stosującej wortioksetynę niż w grupie stosującej wenlafaksynę, zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Rys. 24 i Rys. 25).

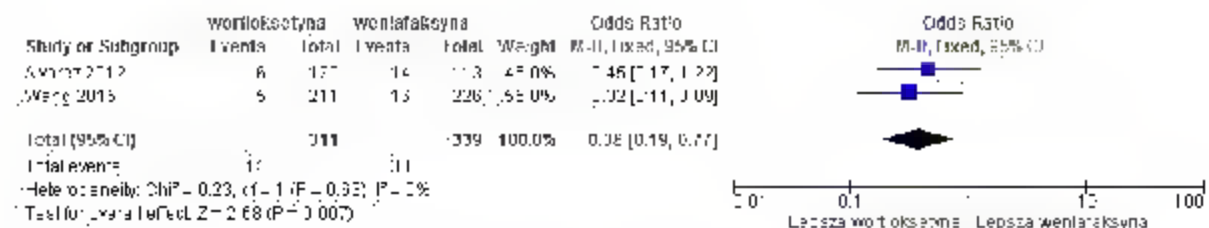
Tab. 65. Bezsenność – wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	
Alvarez 2012	6 tyg.	6/100 (6,0%)	14/113 (12,4%)	OR = 0,45 (0,17; 1,22); p = 0,1179
				RD = -6,39 (-14,04; 1,26); p = 0,1018
				15,65 NNT (79,14 NNH; 7,12 NNT)
Wang 2015	8 tyg.	5/211 (2,4%)	16/226 (7,1%)	OR = 0,32 (0,11; 0,89); p = 0,0283
				RD = -4,71 (-8,63; -0,79); p = 0,0186
				21,23 NNT (127,16; 11,58) NNT

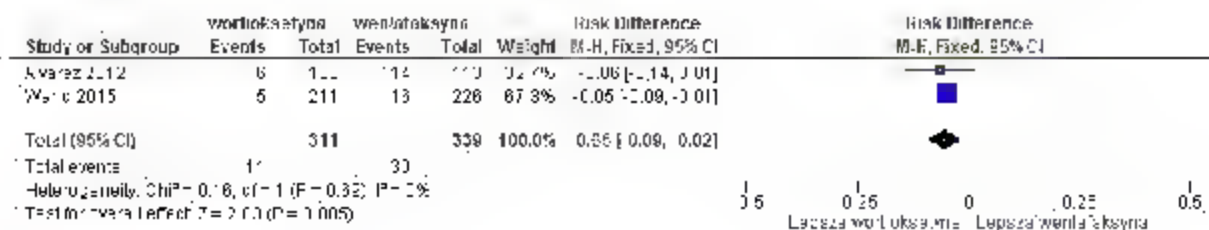
Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 24. Bezsenność – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 25. Bezsenność – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: różnica ryzyka.



11.1.18 Wymioty

W badaniu Alvarez 2012 odsetek pacjentów doświadczających wymiotów w horyzoncie 6 tyg. wyniósł 9,0% w grupie stosującej wortioksetynę i 3,5% w grupie stosującej wenlafaksynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,70, 95% CI=(0,80; 9,04)] oraz różnica ryzyka [RD=5,46 p.p., 95% CI=(-1,10; 12,02)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 66).

Tab. 66. Wymioty – wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	
Alvarez 2012	6 tyg.	9/100 (9,0%)	4/113 (3,5%)	OR = 2,70 (0,80; 9,04); p = 0,1084
				RD = 5,46 (-1,10; 12,02); p = 0,1030
				18,31 NNH (8,32 NNH; 90,69 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

11.1.19 Zmęczenie

W badaniu Alvarez 2012 odsetek pacjentów doświadczających zmęczenia w horyzoncie 6 tyg. wyniósł 6,0% w grupie stosującej wortioksetynę i 9,7% w grupie stosującej wenlafaksynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,59, 95% CI=(0,21; 1,66)] oraz różnica ryzyka [RD=-3,73 p.p., 95% CI=(-10,91; 3,44)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 67).

Tab. 67. Zmęczenie – wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	
Alvarez 2012	6 tyg.	6/100 (6,0%)	11/113 (9,7%)	OR = 0,59 (0,21; 1,66); p = 0,3199
				RD = -3,73 (-10,91; 3,44); p = 0,3079
				26,78 NNT (29,03 NNH; 9,16 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

11.1.20 Zapalenie nosogardzieli

W badaniu Alvarez 2012 odsetek pacjentów doświadczających zapalenia nosogardzieli w horyzoncie 6 tyg. wyniósł 7,0% w grupie stosującej wortioksetynę i 3,5% w grupie stosującej wenlafaksynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,05, 95% CI=(0,58; 7,23)] oraz różnica ryzyka [RD=3,46 p.p., 95% CI=(-2,59; 9,51)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 68).

Tab. 68. Zapalenie nosogardzieli – wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Horyzont; tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI); p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	
Alvarez 2012	6 tyg.	7/100 (7,0%)	4/113 (3,5%)	OR = 2,05 (0,58; 7,23); p = 0,2635
				RD = 3,46 (-2,59; 9,51); p = 0,2624
				29,90 NNT (10,51 NNH; 38,59 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

11.1.21 Niewyraźne widzenie

W badaniu Alvarez 2012 odsetek pacjentów doświadczających niewyraźnego widzenia w horyzoncie 6 tyg. wyniósł 1,0% w grupie stosującej wortioksetynę i 5,3% w grupie stosującej wenlafaksynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,18, 95% CI=(0,02; 1,52)] oraz różnica ryzyka [RD=-4,31 p.p., 95% CI=(-8,88; 0,26)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 69).

Tab. 69. Niewyraźne widzenie – wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Horyzont; tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI); p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	
Alvarez 2012	6 tyg.	1/100 (1,0%)	6/113 (5,3%)	OR = 0,18 (0,02; 1,52); p = 0,1155
				RD = -4,31 (-8,88; 0,26); p = 0,0646
				23,20 NNT (382,45 NNH; 11,26 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

11.1.22 Anorgazmia

W badaniu Alvarez 2012 odsetek pacjentów doświadczających anorgazmii w horyzoncie 6 tyg. wyniósł 0,0% w grupie stosującej wortioksetynę i 6,2% w grupie stosującej wenlafaksynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,07, 95% CI=(0,00; 1,25)] oraz różnica ryzyka [RD=-6,19 p.p., 95% CI=(-10,95; -1,44)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania ocenianego punktu końcowego w grupie wortioksetyny niż w grupie wenlafaksyny (por. Tab. 70).

Tab. 70. Anorgazmia – wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	
Alvarez 2012	6 tyg.	0/100 (0,0%)	7/113 (6,2%)	OR = 0,07 (0,00; 1,25); p = 0,0709
				RD = -6,19 (-10,95; -1,44); p = 0,0106
				16,14 NNT (69,33; 9,13) NNT

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

11.1.23 Opóźnienie ejakulacji

W badaniu Alvarez 2012 odsetek pacjentów doświadczających opóźnienia ejakulacji w horyzoncie 6 tyg. wyniósł 0,0% w grupie stosującej wortioksetynę i 3,5% w grupie stosującej wenlafaksynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,12, 95% CI=(0,01; 2,28)] oraz różnica ryzyka [RD=-7,37 p.p., 95% CI=(-7,37; 0,29)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 71).

Tab. 71. Opóźnienie ejakulacji – wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	
Alvarez 2012	6 tyg.	0/100 (0,0%)	4/113 (3,5%)	OR = 0,12 (0,01; 2,28); p = 0,1584
				RD = -3,54 (-7,37; 0,29); p = 0,0699
				28,25 NNT (347,50 NNH; 13,57 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

11.1.24 Zaburzenie erekcji

W badaniu Alvarez 2012 odsetek pacjentów doświadczających zaburzeń erekcji w horyzoncie 6 tyg. wyniósł 0,0% w grupie stosującej wortioksetynę i 3,5% w grupie stosującej wenlafaksynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,12, 95% CI=(0,01; 2,28)] oraz różnica ryzyka [RD=-7,37 p.p., 95% CI=(-7,37; 0,29)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 72).

Tab. 72. Zaburzenie erekcji – wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	
Alvarez 2012	6 tyg.	0/100 (0,0%)	4/113 (3,5%)	OR = 0,12 (0,01; 2,28); p = 0,1584
				RD = -3,54 (-7;37; 0,29); p = 0,0699
				28,25 NNT (347,50 NNH; 13,57 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

11.1.25 Drgawki

W badaniu Alvarez 2012 odsetek pacjentów doświadczających drgawek w horyzoncie 6 tyg. wyniósł 0,0% w grupie stosującej wortioksetynę i 5,3% w grupie stosującej wenlafaksynę. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,08, 95% CI=(0,00; 1,48)] oraz różnica ryzyka [RD=-5,31 p.p., 95% CI=(-9,78; -0,84)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania ocenianego punktu końcowego w grupie wortioksetyny niż w grupie wenlafaksyny dla miary bezwzględnej (por. Tab. 73).

Tab. 73. Drgawki – wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	wenlafaksyna	
Alvarez 2012	6 tyg.	0/100 (0,0%)	6/113 (5,3%)	OR = 0,08 (0,00; 1,48); p = 0,0902
				RD = -5,31 (-9,78; -0,84); p = 0,0199
				18,83 NNT (119,26; 10,22) NNT

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

12 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań porównujących bezpośrednio przedmiotową interwencję z niektórymi komparatorami (sertralina i wenlafaksyna). Wyniki przeprowadzonego przeglądu badań zarejestrowanych w bazach ClinicalTrials.gov oraz ClinicalTrialsRegister.eu nie wykazały także, aby w najbliższej przyszłości pojawiły się takie dane (nie odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania, w którym wortioksetynę porównywano by z sertralina lub wenlafaksyna). Opracowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla tych komparatorów możliwe było zatem wyłącznie w oparciu o wyniki porównań pośrednich. Należy zauważyć, że wnioskowanie to wiąże się z dużą niepewnością, niemniej otrzymano istotne statystycznie wyniki. Dla najważniejszego jednak z komparatorów – agomelatyny – odnaleziono porównanie bezpośrednio, zatem wnioskowanie to wydaje się bezpieczne.

Kolejnym ograniczeniem jest mała liczba badań włączonych, a co za tym idzie niewielka liczebność populacji objętej obserwacją – badanie bezpośrednio porównujące wortioksetynę z agomelatyną objęło populację 501 pacjentów, w pozostałych badaniach, które uwzględnione zostały w porównaniu pośrednim, włączono zbliżoną liczbę 300-500 pacjentów. Należy jednak zaznaczyć, że badanie REVIVE (bezpośrednio porównujące wortioksetynę z agomelatyną) charakteryzowało się wysoką jakością. Kolejne dwa badania wykorzystane do porównania pośredniego charakteryzują się trochę niższą jakością – badanie Kasper 2013 jest analizą post-hoc badań RCT, natomiast badanie STAR*D jest badaniem bez zaślepienia. Aby zmniejszyć to ograniczenie przeprowadzono poszerzoną analizę bezpieczeństwa, do której włączono dodatkowo dwa badania porównujące bezpośrednio wortioksetynę z wenlafaksyną.

Ograniczeniem może być również mała liczba punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim, na podstawie których można wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie wortioksetyny w porównaniu do sertraliny i wenlafaksyny.

Dodatkowym ograniczeniem jest duża trudność w interpretacji wyników porównania pośredniego dla skuteczności: w przypadku remisji – konieczność oszacowania odsetka pacjentów z wykorzystaniem wyników dla ciągłego punktu końcowego i uwzględnienie pewnych założeń, a w przypadku obu punktów końcowych – ich ocena z wykorzystaniem różnych skal.

Jako szczegółowe ograniczenia można wymienić:

- sponsorowanie badań zarówno w przypadku rozważanej interwencji, jak i większości komparatorów, przez ich wytwórców – obniża to wiarygodność danych; dodatkowo nie dotyczy to wszystkich analizowanych terapii – porównanie wenlafaksyna vs sertralina było sponsorowane przez instytucję publiczną,
- stosunkowo duża heterogeniczność badań (zidentyfikowano różnice w populacji, punktach końcowych oraz metodyce badań),
- inna populacja w badaniu Kasper niż w PICOS – pacjenci, którzy stosowali leki przeciwdepresyjne w roku poprzedzającym włączenie do badania – populacja nieco szersza niż uwzględniona w pozostałych badaniach.

Dodatkowo nie zidentyfikowano żadnych badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej.

13 Dyskusja

13.1 Dostępne dane i wykorzystane metody

Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wortioksetyny w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami z grupy SSRI lub SNRI.

Przeprowadzono przeglądy systematyczne piśmiennictwa w bazach medycznych: PubMed, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Zaprojektowano dwa przeglądy systematyczne dla interwencji:

- przegląd badań pierwotnych oraz
- przegląd opracowań wtórnych.

Przeprowadzono również dwa przeglądy systematyczne dla komparatorów, dla których nie odnaleziono porównania bezpośredniego z wortioksetyną (sertraliny i wenlafaksyny), aby umożliwić porównanie pośrednie.

Ryzyko błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych oceniono przy pomocy kwestionariusza Cochrane, natomiast jakość włączonych przeglądów systematycznych – z wykorzystaniem skali AMSTAR. Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Buchera.

W ramach przeglądów systematycznych odnaleziono:

- 3 badania RCT dla interwencji, porównujące wortioksetynę z agomelatyną i escitalopramem – REVIVE oraz Jacobsen 2015 i ReMind SWITCH (łącznie w 16 publikacjach), przy czym w dwóch ostatnich nie uwzględniono porównania z ocenianymi w niniejszej analizie komparatorami; przegląd przeprowadzono z datą odcięcia 4.10.2018 r.,
- 2 badania opisowe dla interwencji (w dwóch publikacjach); przegląd przeprowadzono z datą odcięcia 4.10.2018 r.,
- 2 badania RCT dla interwencji w poszerzonej populacji, porównujące wortioksetynę z wenlafaksyną – Alvarez 2012 i Wang 2015 (w 5 publikacjach) włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa; przegląd przeprowadzono z datą odcięcia 4.10.2018 r.,
- 1 analizę post-hoc badań RCT porównującą agomelatynę z sertralina – Kasper 2013 (w 4 publikacjach); przegląd przeprowadzono z datą odcięcia 4.10.2018 r.,
- 1 badanie RCT porównujące sertralina z wenlafaksyną – STAR*D (w 18 publikacjach); przegląd przeprowadzono z datą odcięcia 4.10.2018 r.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano łącznie 3 przeglądy systematyczne (w 3 publikacjach) oraz 1 raport HTA (w 2 publikacjach).

Większość badań dla interwencji włączonych do opracowania oceniono na niskie ryzyko, badania Kasper 2013 i ReMind SWITCH – na nieznanie ryzyko, zaś badanie STAR*D – na wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Jakość danych pochodzących z badań REVIVE i Jacobsen 2015 oceniono na wysoką, dane pochodzące z pozostałych badań – na średnią.

Przeprowadzono porównanie bezpośrednie z agomelatyną oraz porównanie pośrednie: wortioksetyna – agomelatyna – sertralina – wenlafaksyna. Dodatkowo przeprowadzono porównanie bezpośrednie z wenlafaksyną w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa.

Z badania bezpośredniego porównania wortioksetyny z agomelatyną dostępne były również wyniki dla subpopulacji pacjentów, u których agomelatyna jest obecnie refundowana – pacjentów z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku, lub anhedonii.

Jakość przeprowadzonych porównań również się różniła – w przypadku porównania z agomelatyną i wenlafaksyną była wysoka (porównanie bezpośrednie), w przypadku pozostałych porównań – umiarkowana (porównania pośrednie).

13.2 Wyniki

13.2.1 Analiza skuteczności eksperymentalnej

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała na przeprowadzeniu porównania bezpośredniego wortioksetyny z agomelatyną oraz porównania pośredniego wortioksetyny z sertralina i wenlafaksyną.

W analizie skuteczności porównania wortioksetyny z agomelatyną uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu) w zakresie:

- pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu REVIVE – zmiana nasilenia depresji wg skali MADRS oraz
- drugorzędowych punktów końcowych w badaniu REVIVE:
 - nasilenie lęku wg skali HAM-A,
 - nasilenie depresji wg skali CGI-S,
 - stan pacjenta wg skali CGI-I,
 - ocena ogólnej sprawności życiowej wg skali SDS,
 - jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D,
 - ocena ograniczenia w pracy wg kwestionariusza WLQ – tylko w horyzoncie 8 tyg.,
 - ocena funkcjonowania wg skali DFFS,
 - odpowiedź na leczenie wg MADRS,
 - remisja wg MADRS.

Aby wykazać korzyści ze stosowania wortioksetyny w precyzyjnej populacji pacjentów, u których w praktyce będzie wykorzystywana agomelatyna lub wortioksetyna, a więc w subpopulacji pacjentów ze wskazaniami do stosowania zarówno wortioksetyny (pacjenci po niepowodzeniu lub nieadekwatnej odpowiedzi na lek z grupy SNRI lub SSRI), jak i agomelatyny (pacjenci z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku, lub anhedonii), przeprowadzono analizę wyników badania REVIVE w podgrupach [REVIVE app 2017].

Analiza wyników różnicy w zmianie nasilenia depresji wg skali MADRS wykazała istotnie statystycznie lepszy wynik w grupie pacjentów stosujących wortioksetynę, zarówno po 8, jak i po 12 tyg. Analiza punktów końcowych dotyczących remisji i odpowiedzi na leczenie, mierzonych w skali MADRS, wykazała lepsze wyniki dla wortioksetyny, zarówno po 8, jak i po 12 tyg. (przy czym wyniki mierzone po 8 tyg. nie uzyskały istotności statystycznej ze względu na mniejszą próbę badaną).

W przypadku analizy skuteczności porównania z sertralina, uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wortioksetyny w zakresie:

- remisji – tylko dla bezwzględnej miary efektu,
- odpowiedzi na leczenie – zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu.

W analizie skuteczności porównania z wenlafaksyną uzyskano istotnie statystycznie lepszy wynik dla wortioksetyny w zakresie odpowiedzi na leczenie – zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu.

Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować o wysokiej skuteczności wortioksetyny, lepszej od skuteczności komparatorów. Wnioski te potwierdzono w publikacji These 2017, w której przytoczono wyniki z badania REVIVE, dzięki któremu wykazano wyższą skuteczność wortioksetyny nad agomelatyną, oraz z przeprowadzonego porównania pośredniego. Porównanie pośrednie przytoczono z przeglądu systematycznego Brignone 2016, w którym wykazano brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności (remisji) pomiędzy wortioksetyną a sertralina i wenlafaksyną oraz istotną statystycznie przewagę wortioksetyny nad powyższymi komparatorami w zakresie bezpieczeństwa (przerwanie terapii z powodu AE). Inne wyniki otrzymane w porównaniu pośrednim w niniejszej analizie i w analizie Brignone 2016 wynikają z wykorzystania różnych metod do szacowania odsetka pacjentów doświadczających remisji.

Najważniejsze wyniki niniejszej analizy skuteczności eksperymentalnej przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 74).

Tab. 74. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej wortioksetyny.

Porównanie	Punkt końcowy	Wynik
agomelatyna	zmiana nasilenia depresji wg skali MADRS	po 8 tyg: MD=-2,10, 95% CI = (-3,47; -0,73) p = 0,0029 po 12 tyg: MD=-2,03, 95% CI = (-3,46; -0,60) p = 0,0055
	nasilenie lęku wg skali HAM-A	po 8 tyg: MD=-1,90, 95% CI = (-3,01; -0,79) p = 0,0008 po 12 tyg: MD=-1,93, 95% CI = (-3,07; -0,79) p = 0,0009
	nasilenie depresji wg skali CGI-S	po 8 tyg: MD=-0,29, 95% CI = (-0,48; -0,10) p = 0,0036 po 12 tyg: MD=-0,27, 95% CI = (-0,46; -0,08) p = 0,0066
	stan pacjenta wg skali CGI-I	po 8 tyg: MD=-0,25, 95% CI = (-0,43; -0,07) p = 0,0069

Porównanie	Punkt końcowy	Wynik
		po 12 tyg: MD=-0,25, 95% CI = (-0,43; -0,07) p = 0,0069
	ocena ogólnej sprawności życiowej wg skali SDS	po 8 tyg: MD=-2,22, 95% CI = (-3,72; -0,72) p = 0,0038 po 12 tyg: MD=-1,75, 95% CI = (-3,32; -0,18) p = 0,0290
	jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D	po 8 tyg: MD=5,00, 95% CI = (1,53; 8,47) p = 0,0049 po 12 tyg: MD=4,70, 95% CI = (0,98; 8,42) p = 0,0137
	ocena ograniczenia w pracy wg kwestionariusza WLQ – tylko w horyzoncie 8 tyg.	po 8 tyg: MD=-0,02, 95% CI = (-0,02; -0,02) p < 0,05 po 12 tyg: MD=-0,01, 95% CI = (-0,03; -0,01) p = 0,3178
	ocena funkcjonowania wg skali DFFS	po 8 tyg: MD=-2,90, 95% CI = (-4,84; -0,96) p = 0,0036 po 12 tyg: MD=-2,50, 95% CI = (-4,46; -0,54) p = 0,0127
	odpowiedź na leczenie wg MADRS	po 8 tyg: OR = 1,78, 95% CI = (1,24; 2,55) p = 0,0016 RD = 14,21, 95% CI = (5,50; 22,91) p = 0,0014 po 12 tyg: OR = 1,82, 95% CI = (1,26; 2,63) p = 0,0015 RD = 13,82, 95% CI = (5,38; 22,27); p = 0,0013
	remisja wg MADRS	po 8 tyg: OR = 1,63, 95% CI = (1,12; 2,37) p = 0,0107 RD = 11,02, 95% CI = (2,66; 19,37) p = 0,0098 po 12 tyg: OR = 1,89, 95% CI = (1,32; 2,37) p = 0,0005 RD = 15,74 (7,03; 24,44); p = 0,0004
sertralina	remisja	OR = 1,94, 95% CI = (0,99; 3,79) RD = 14,40, 95% CI = (0,98; 27,82)
	odpowiedź na leczenie	OR = 2,97, 95% CI = (1,45; 6,09) RD = 26,20, 95% CI = (9,45; 42,95)
wenlafaksyna	remisja	OR = 1,26, 95% CI = (0,56; 2,81) RD = 7,25, 95% CI = (-7,99; 22,49)
	odpowiedź na leczenie	OR = 2,75, 95% CI = (1,21; 6,26) RD = 24,67, 95% CI = (6,15; 43,19)

CGI-S – skala CGI, komponenta mierząca ciężkość choroby; CGI-I – skala CGI, komponenta mierząca odpowiedź na terapię; CI – przedział ufności; DFFS – Skala Depresji i Funkcjonowania w Rodzinie; EQ-5D – kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D; HAM-A – skala nasilenia lęku wg Hamiltona; MADRS – skala depresji Montgomery-Asberg; MD – różnica średnich; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; SDS – skala niepełnosprawności Sheehan; WLQ – kwestionariusz ograniczeń w pracy.

13.2.2 Analiza skuteczności praktycznej

Do analizy skuteczności praktycznej włączono dwa opisy przypadków. Na tej podstawie trudno jest wnioskować o skuteczności praktycznej leku.

13.2.3 Podstawowa analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie polegała na przeprowadzeniu porównania bezpośredniego wortioksetyny z agomelatyną oraz porównania pośredniego wortioksetyny z sertralina i wenlafaksyną.

W analizie bezpieczeństwa porównania wortioksetyny z agomelatyną uzyskano brak istotnych statystycznie różnic (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu) w zakresie:

- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – ogółem,
- przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerywania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych,
- zgonów,
- zachowań samobójczych,
- myśli samobójczych z samookaleczeniem,
- bólów głowy,
- zawrotów głowy,
- senności,
- zdarzeń niepożądanych związanych ze snem,
- zdarzeń niepożądanych związanych z funkcjami seksualnymi oraz
- zmian istotnych klinicznie.

Otrzymane wyniki (zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej) wskazują na istotnie statystycznie większe ryzyko występowania nudności w ramieniu wortioksetyny niż w ramieniu agomelatyny.

Analiza profilu bezpieczeństwa porównania wortioksetyny z agomelatyną w subpopulacji pacjentów z zaburzeniami snu, lękiem lub anhedonią wykazała brak istotnych statystycznie różnic we wszystkich punktach końcowych dotyczących zdarzeń niepożądanych z wyjątkiem zaburzeń układu nerwowego (w przypadku tego punktu końcowego wynik dla wortioksetyny był istotnie statystycznie lepszy od wyniku dla agomelatyny). Wyniki te potwierdziły wnioski płynące z całego badania REVIVE, tj. o braku istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy wortioksetyną a agomelatyną.

W przypadku analizy bezpieczeństwa porównania z sertralina (punkt końcowy – przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych) uzyskano istotnie statystycznie lepszy wynik dla wortioksetyny, analizując zarówno miarę względną, jak i bezwzględną.

W analizie bezpieczeństwa porównania z wenlafaksyną (punkt końcowy – przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych) również uzyskano lepszy statystycznie wynik w ramieniu wortioksetyny, analizując zarówno miarę względną, jak i bezwzględną.

Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować o porównywalnym bezpieczeństwie wortioksetyny i agomelatyny oraz o lepszym profilu bezpieczeństwa wortioksetyny w porównaniu do sertraliny i wenlafaksyny. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały również potwierdzone w publikacji These 2017.

Najważniejsze wyniki niniejszej analizy bezpieczeństwa przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 75).

Tab. 75. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa wortioksetyny.

Porównanie	Punkt końcowy	Wynik
agomelatyna	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ogółem	OR = 1,07, 95% CI = (0,75; 1,52); p = 0,7095 RD = 1,67, 95% CI = (-7,12; 10,46); p = 0,7095
	przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	OR = 0,60, 95% CI = (0,31; 1,18); p = 0,1387 RD = -3,58, 95% CI = (-8,28; 1,13); p = 0,1363
	ciężkie zdarzenia niepożądane	OR = 0,71, 95% CI = (0,16; 3,22); p = 0,6614 RD = -0,47, 95% CI = (-2,56; 1,62); p = 0,6610
	przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych	OR = 2,89, 95% CI = (0,30; 28,00); p = 0,3592 RD = 0,77, 95% CI = (-0,79; 2,33); p = 0,3316
	zgony	RD = 0,00, 95% CI = (-0,79; 0,79); p = 1,0000
	zachowania samobójcze	RD = 0,00, 95% CI = (-0,79; 0,79); p = 1,0000
	myśli samobójcze z samooka- leczeniem	RD = 6,47, 95% CI = (-1,46; 14,39); p = 0,1099
	nudności	OR = 1,93, 95% CI = (1,11; 3,36); p = 0,0190 RD = 7,11, 95% CI = (1,31; 12,92); p = 0,0164
	bóle głowy	OR = 0,75, 95% CI = (0,43; 1,30); p = 0,3094 RD = -2,95, 95% CI = (-8,62; 2,73); p = 0,3089
	zawroty głowy	OR = 0,59, 95% CI = (0,31; 1,09); p = 0,0907 RD = -4,46, 95% CI = (-9,58; 0,67); p = 0,0884
	senność	OR = 0,48, 95% CI = (0,22; 1,06); p = 0,0699 RD = -3,90, 95% CI = (-8,05; 0,25); p = 0,0658
	zdarzenia niepożądane zwią- zane ze snem	OR = 1,03, 95% CI = (0,59; 1,82); p = 0,9082 RD = 0,32, 95% CI = (-5,17; 5,82); p = 0,9081
	zdarzenia niepożądane zwią- zane z funkcjami seksualnymi	OR = 2,88, 95% CI = (0,12; 71,07); p = 0,5176 RD = 0,40, 95% CI = (-0,71; 1,50); p = 0,4817
	zmiany istotne klinicznie	OR = 0,32, 95% CI = (0,01; 7,83); p = 0,4831 RD = -0,41, 95% CI = (-1,54; 0,71); p = 0,4718
sertralina	przerwanie leczenia z po- wodu zdarzeń niepożądanych	OR = 0,16, 95% CI = (0,04; 0,71) RD = -12,33, 95% CI = (-21,46; -3,20)
wenlafaksyna	przerwanie leczenia z po- wodu zdarzeń niepożądanych	OR = 0,16, 95% CI = (0,04; 0,71) RD = -12,52, 95% CI = (-24,17; -0,87)

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

13.2.4 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa możliwe było uzyskanie wyników jedynie porównania wortioksetyny z wenlafaksyną. Otrzymane wyniki wskazują na istotnie statystycznie lepsze wyniki otrzymane w ramieniu wortioksetyny (zarówno dla względnej jak i bezwzględnej miary efektu) w zakresie częstości:

- przerwania leczenia związanego ze zdarzeniami niepożądanymi – na podstawie metaanalizy wyników,
- zdarzeń niepożądanych związanych z dysfunkcją seksualną – na podstawie badania Alvarez 2012,
- zawrotów głowy – na podstawie metaanalizy wyników,
- suchości w ustach – na podstawie metaanalizy wyników,
- zmniejszonego apetytu – na podstawie badania Wang 2015,
- zaparc – na podstawie metaanalizy wyników,
- bezsenności – na podstawie metaanalizy wyników.

W zakresie punktów końcowych: częstość ahorgazmii i drgawek, wyniki wskazują na istotnie statystycznie lepszy wynik otrzymany w ramieniu wortioksetyny jedynie dla bezwzględnej miary efektu.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa potwierdza dodatkowo dobry profil bezpieczeństwa wortioksetyny w porównaniu do wenlafaksyny w populacji niezawężonej – osób dorosłych z MDD.

Najważniejsze wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 76).

Tab. 76. Zestawienie wyników poszerzonej analizy bezpieczeństwa: wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Punkt końcowy	Wynik
WYNIKI METAANALIZY	
przerwanie leczenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi	OR = 0,45, 95% CI = (0,26; 0,77); p = 0,004 RD = -0,07, 95% CI = (-0,12; -0,02); p = 0,003
ciężkie zdarzenia niepożądane	OR = 0,63, 95% CI = (0,08; 5,10); p = 0,66 RD = -0,01, 95% CI = (-0,05; 0,03); p = 0,66
zgony	OR – brak RD = 0,00, 95% CI = (-0,01; 0,01); p = 1,00
zachowania samobójcze	OR – brak RD = -0,00, 95% CI = (-0,02; 0,014); p = 0,79
nudności	OR = 1,10, 95% CI = (0,69; 2,12); p = 0,58 RD = 0,02, 95% CI = (-0,05; 0,09); p = 0,58
ból głowy	OR = 0,99, 95% CI = (0,62; 1,57); p = 0,96 RD = -0,00, 95% CI = (-0,05; 0,05); p = 0,96

Punkt końcowy	Wynik
zawroty głowy	OR = 0,57, 95% CI = (0,34; 0,97); p = 0,04 RD = -0,05, 95% CI = (-0,10; -0,00); p = 0,03
suchość w ustach	OR = 0,47, 95% CI = (0,47; 0,83); p = 0,009 RD = -0,06, 95% CI = (-0,11; -0,02); p = 0,006
bezsenna	OR = 0,38, 95% CI = (0,19; 0,77); p = 0,007 RD = -0,05, 95% CI = (-0,09; -0,02); p = 0,005
zaparcia	OR = 0,43, 95% CI = (0,21; 0,86); p = 0,02 RD = -0,05, 95% CI = (-0,08; -0,01); p = 0,01
WYNIKI DOSTĘPNE JEDYNIEM W POSZCZEGÓLNYCH BADAANIACH	
dowolne zdarzenia niepożądane	OR = 0,94, 95% CI = (0,51; 1,74); p = 0,8380 RD = -1,22, 95% CI = (-12,94; 10,50); p = 0,8381
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	OR = 0,69, 95% CI = (0,47; 1,03); p = 0,0668 RD = -8,46, 95% CI = (-17,46; 0,55); p = 0,0657
przypadkowe przedawkowanie	OR = 0,89, 95% CI = (0,38; 2,10); p = 0,7853 RD = -0,57, 95% CI = (-4,67; 3,52); p = 0,7848
zmniejszony apetyt	OR = 0,44, 95% CI = (0,20; 0,95); p = 0,0356 RD = -5,44, 95% CI = (-10,31; -0,56); p = 0,0288
wymioty	OR = 2,70, 95% CI = (0,80; 9,04); p = 0,1084 RD = 5,46, 95% CI = (-1,10; 12,02); p = 0,1030
zmęczenie	OR = 0,59, 95% CI = (0,21; 1,66); p = 0,3199 RD = -3,73, 95% CI = (-10,91; 3,44); p = 0,3079
zapalenie nosogardzieli	OR = 2,05, 95% CI = (0,58; 7,23); p = 0,2635 RD = 3,46, 95% CI = (-2,59; 9,51); p = 0,2624
niewyraźne widzenie	OR = 0,18, 95% CI = (0,02; 1,52); p = 0,1155 RD = -4,31, 95% CI = (-8,88; 0,26); p = 0,0646
zdarzenia niepożądane związane z dysfunkcją seksualną	OR = 0,07, 95% CI = (0,01; 0,55); p = 0,0115 RD = -11,39, 95% CI = (-17,77; -5,01); p = 0,0005
anorgazmia	OR = 0,07, 95% CI = (0,00; 1,25); p = 0,0709 RD = -6,19, 95% CI = (-10,95; -1,44); p = 0,0106
opóźnienia ejakulacji	OR = 0,12, 95% CI = (0,01; 2,28); p = 0,1584 RD = -3,54, 95% CI = (-7,37; 0,29); p = 0,0699
zaburzenie erekcji	OR = 0,12, 95% CI = (0,01; 2,28); p = 0,1584 RD = -3,54, 95% CI = (-7,37; 0,29); p = 0,0699
drgawki	OR = 0,08, 95% CI = (0,00; 1,48); p = 0,0902 RD = -5,31, 95% CI = (-9,78; -0,84); p = 0,0199
biegunka	OR = 1,63, 95% CI = (0,50; 5,29); p = 0,4198 RD = 2,58, 95% CI = (-3,70; 8,85); p = 0,4212
nadmierna potliwość	OR = 0,63, 95% CI = (0,27; 1,44); p = 0,2724 RD = -5,04, 95% CI = (-13,88; 3,79); p = 0,2630

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

14 Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa można stwierdzić, że:

- wortioksetyna jest lekiem bardziej skutecznym niż agomelatyna w leczeniu MDD u pacjentów po niepowodzeniu lub z niewystarczającą odpowiedzią na terapię lekami SSRI/SNRI (również w bardziej precyzyjnej podgrupie pacjentów z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii),
- wortioksetyna jest lekiem o podobnym profilu bezpieczeństwa do agomelatyny w leczeniu MDD u pacjentów po niepowodzeniu lub z niewystarczającą odpowiedzią na terapię lekami SSRI/SNRI (również w bardziej precyzyjnej podgrupie pacjentów z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii),
- wortioksetyna jest lekiem o podobnej skuteczności do sertraliny i wenlafaksyny w leczeniu MDD u pacjentów po niepowodzeniu lub z niewystarczającą odpowiedzią na terapię lekami SSRI/SNRI (choć część analiz wskazuje na lepszą skuteczność wortioksetyny),
- wortioksetyna jest lekiem o lepszym profilu bezpieczeństwa od sertraliny i wenlafaksyny w leczeniu MDD u pacjentów po niepowodzeniu lub z niewystarczającą odpowiedzią na terapię lekami SSRI/SNRI,
- wortioksetyna jest lekiem o lepszym profilu bezpieczeństwa od wenlafaksyny w leczeniu dorosłych pacjentów z MDD.

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano zatem przewagę wortioksetyny zarówno nad agomelatyną, sertralina, jak i wenlafaksyną.

Bardzo korzystne wyniki dla wortioksetyny potwierdza również publikacja Cipriani 2018, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leków przeciwdepresyjnych w leczeniu ostrej fazy MDD. W publikacji przedstawiono wykresy „akceptowalności” leku w zależności od jego skuteczności. Wортиoksetyna uzyskała szczególnie dobry wynik, gdy brano pod uwagę jedynie porównania bezpośrednie – charakteryzowała się najlepszą „akceptowalnością” (ocenianą poprzez kontynuację leczenia) oraz najwyższą skutecznością w odniesieniu do komparatorów w porównaniu do innych leków. W przypadku analizy wszystkich badań (przeprowadzenia również porównań pośrednich), wortioksetyna również uzyskała dobry wynik, jednak nie była dużo lepsza od innych leków.

Udostępnienie pacjentom wnioskowanej opcji terapeutycznej wydaje się klinicznie wskazane, ponieważ według dostępnych dowodów posiada ona lepszy profil skuteczności i bezpieczeństwa od leków już dostępnych. Należy również zaznaczyć, że rozszerzy to wachlarz dostępnych terapii, co wydaje się szczególnie istotne we wnioskowanym wskazaniu, gdzie bardzo często dochodzi do konieczności zmiany leczenia.

15 Aneks 1. Strategie przeszukiwania baz danych

15.1 Przegląd dla interwencji

Poniżej przedstawiono strategie przeszukiwania baz danych w przeglądzie systematycznym dla interwencji (por. Tab. 77; Tab. 78 i Tab. 79).

Tab. 77. Strategia przeszukiwania bazy PubMed dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 04.10.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	vortioxetine	309
#2	„vortioxetine” [Supplementary Concept]	187
#3	Brintellix	310
#4	Lu AA21004	310
#5	LuAA21004	309
#6	Lu-AA21004	310
#7	1-(2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl)piperazine	2
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	311

Tab. 78. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 04.10.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'vortioxetine'/syn OR vortioxetine	833
#2	'brintellix'/syn OR brintellix	833
#3	'lu aa21004'/syn OR 'lu aa21004'	833
#4	'lu aa21004'/syn OR 'lu aa21004'	833
#5	'lu:aa21004'/syn OR 'lu-aa21004'	833
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	833

Tab. 79. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 04.10.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	vortioxetine	157
#2	Brintellix	1
#3	Lu AA21004	73
#4	LuAA21004	2
#5	Lu-AA21004	73
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	180
	Cochrane Review	14
	Cochrane Protocols	6

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
	Trials	159
	Clinical answers	1

15.2 Przegląd dla komparatorów – etap I

Poniżej przedstawiono strategię przeszukiwania baz danych w przeglądzie systematycznym dla komparatorów – etap I (por. Tab. 80, Tab. 81 i Tab. 82).

Tab. 80. Strategia przeszukiwania bazy PubMed dla komparatorów (etap I) – data ostatniego przeszukiwania: 04.10.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	sertraline	4 739
#2	sertralinum	4 739
#3	ApoSerta	0
#4	Asentra	0
#5	Asertin	0
#6	Miravil	0
#7	Sertagen	0
#8	Sertralina	4 740
#9	„Sertraline Aurobindo”	0
#10	Sertranorm	0
#11	Setalof	0
#12	Stimuloton	1
#13	Zotrial	0
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	4 740
#15	venlafaxinum	2 466
#16	venlafaxine	4 054
#17	Alventa	0
#18	Axyven	0
#19	Efectin	1
#20	Efevelon	0
#21	Faxigen	0
#22	Faxolet	0
#23	Lafactin	0
#24	Olwexya	0
#25	Oriven	0
#26	Prefaxine	0
#27	Symfaxin	1
#28	Velafax	1
#29	Velaxin	7

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#30	„Venlafaxine Blue fish”	0
#31	Venlectine	0
#32	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	4 056
#33	agomelatine	723
#34	agomelatinum	0
#35	Valdoxan	482
#36	#33 OR #34 OR #35	723
#37	escitaloprám	7 067
#38	depress*	495 079
#39	„Depression”[Mesh]	104 110
#40	„Depressive Disorder, Major”[Mesh]	26 547
#41	„Depressive Disorder”[Mesh]	100 501
#42	#38 OR #39 OR #40 OR #41	1 194 766
#43	(#36 OR #37) AND (#14 OR #32)	1 419
#44	#42 AND #43	859
#45	#44 Filters: Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial	157

Tab. 81. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) dla komparatorów (etap I) – data ostatniego przeszukiwania: 04.10.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'sertraline'/exp OR 'sertraline'	24 449
#2	sertralinum	3
#3	ApoSerta	0
#4	Asentra	7
#5	Asertin	0
#6	Miravil	1
#7	Sertagen	1
#8	Sertralina	49
#9	'Sertraline Aurobindo'	0
#10	Sertranorm	0
#11	Setalof	1
#12	Stimuloton	4
#13	Zotrial	0
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	24 451
#15	venlafaxinum	1
#16	'venlafaxine'/exp OR 'venlafaxine'	20 087
#17	Alventa	1

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#18	Axyven	0
#19	'Efectin'/exp OR 'Efectin'	19 780
#20	Efevelon	0
#21	Faxigen	0
#22	Faxolet	0
#23	Lafactin	1
#24	Olwexya	0
#25	Oriven	0
#26	Prefaxine	0
#27	Symfaxin	1
#28	Velafax	5
#29	Velaxin	13
#30	'Venlafaxine Blue fish'	0
#31	Venlectine	0
#32	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	20 092
#33	'agomelatine'/exp OR 'agomelatine'	2 075
#34	agomelatinum	0
#35	'Valdoxan'/exp OR 'Valdoxan'	2 018
#36	#33 OR #34 OR #35	2 077
#37	escitalopram	10 698
#38	(#36 OR #37).AND (#14 OR #32)	6 062
#39	depress*	711 137
#40	#39 AND #38	4 429
#41	#40 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	1 094
#42	#40 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	368

Tab. 82. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library dla komparatorów (etap I) – data ostatniego przeszukiwania: 04.10.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	sertraline	2 282
#2	sertralinum	0
#3	ApoSerta	0
#4	Asentra	1
#5	Asertin	0
#6	Miravil	0
#7	Sertagen	98

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#8	Sertralina	0
#9	„Sertraline Aurobindo”	0
#10	Sertranorm	0
#11	Setalof	0
#12	Stimuloton	1
#13	Zotral	0
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	2 282
#15	venlafaxinum	0
#16	venlafaxine	1 711
#17	Alventa	0
#18	Axyven	0
#19	Efectin	0
#20	Efevelon	0
#21	Faxigen	0
#22	Faxolet	0
#23	Lafactin	0
#24	Olwexya	0
#25	Oriven	0
#26	Prefaxine	0
#27	Symfaxin	0
#28	Velafax	0
#29	Velaxin	2
#30	„Venlafaxine Blue fish”	0
#31	Venlectine	0
#32	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	1 711
#33	agomelatine	270
#34	agomelatinum	0
#35	Valdoxan	7
#36	#33 OR #34 OR #35	271
#37	escitalopram	1 394
#38	(#36 OR #37) AND (#14 OR #32)	428
#39	depress*	81 798
#40	MeSH descriptor: [Depression] explode all trees	9 672
#41	MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] explode all trees	4 034
#42	MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees	10 295
#43	#39 OR #40 OR #41 OR #42	81 834
#44	#38 AND #42	387

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
	Cochrane Review	71
	Cochrane Protocols	18
	Trials	292
	Clinical answers	6

15.3 Przegląd dla komparatorów – etap II

Poniżej przedstawiono strategię przeszukiwania baz danych w przeglądzie systematycznym dla komparatorów – etap II (por. Tab. 83; Tab. 84 i Tab. 85).

Tab. 83. Strategia przeszukiwania bazy PubMed dla komparatorów (etap II) – data ostatniego przeszukiwania: 04.10.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	sertraline	4 745
#2	sertralinum	4 745
#3	ApoSerta	0
#4	Asentra	0
#5	Asertin	0
#6	Miravil	0
#7	Sertagen	0
#8	Sertralina	4 746
#9	„Sertraline Aurobindo”	0
#10	Sertranorm	0
#11	Setáloft	0
#12	Stimuloton	1
#13	Zotral	0
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	4 746
#15	venlafaxinum	2 469
#16	venlafaxine	4 058
#17	Alventa	0
#18	Axyven	0
#19	Efectin	1
#20	Efevelon	0
#21	Faxigen	0
#22	Faxolet	0
#23	Lafactin	0
#24	Olwexya	0
#25	Oriven	0
#26	Prefaxine	0
#27	Symfaxin	1

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#28	Velafax	1
#29	Velaxin	7
#30	„Venlafaxine Bluefish”	0
#31	Venlectine	0
#32	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	4 060
#33	#14 AND #32	602
#34	depress*	495 492
#35	„Depression”[Mesh]	104 182
#36	„Depressive Disorder, Major”[Mesh]	26 558
#37	„Depressive Disorder”[Mesh]	100 532
#38	#34 OR #35 OR #36 OR #37	496 125
#39	#14 AND #32 AND #38	367

Tab. 84. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) dla komparatorów (etap II) – data ostatniego przeszukiwania: 04.10.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'sertraline'/exp OR 'sertraline'	24 459
#2	sertralinum	3
#3	ApoSerta	0
#4	Asentra	7
#5	Asertin	0
#6	Miravil	1
#7	Sertagen	1
#8	Sertralina	49
#9	'Sertraline Aurobindo'	0
#10	Sertranorm	0
#11	Setáloft	1
#12	Stimuloton	4
#13	Zotral	0
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	24 464
#15	venlafaxinum	1
#16	'venlafaxine'/exp OR 'venlafaxine'	20 097
#17	Alventa	1
#18	Axyven	0
#19	'Efectin'/exp OR 'Efectin'	19 790
#20	Efevelon	0
#21	Faxigen	0
#22	Faxolet	0

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#23	Lafactin	1
#24	Olwexya	0
#25	Oriven	0
#26	Prefaxine	0
#27	Symfaxin	1
#28	Velafax	5
#29	Velaxin	13
#30	'Venlafaxine Blue fish'	0
#31	Venlectine	0
#32	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	20 102
#33	#14 AND #32	7 934
#34	depress*	711 639
#35	#33 AND #34	5 776
	#35 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	1 714
	#35 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	486

Tab. 85. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library dla komparatorów (etap II) – data ostatniego przeszukiwania: 04.10.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	sertraline	2 283
#2	sertralinum	0
#3	ApoSerta	0
#4	Aséntra	1
#5	Asertin	0
#6	Miravil	0
#7	Sertagen	0
#8	Sertralina	98
#9	„Sertraline Aurobindo”	0
#10	Sertranorm	0
#11	Setalof	0
#12	Stimuloton	1
#13	Zotral	0
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	2 283
#15	venlafaxinum	0
#16	venlafaxine	1 711
#17	Alventa	0

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#18	Axyven	0
#19	Efectin	0
#20	Efevelon	0
#21	Faxigen	0
#22	Faxolet	0
#23	Lafactin	0
#24	Olwexya	0
#25	Oriven	0
#26	Pre faxine	0
#27	Symfaxin	0
#28	Velafax	0
#29	Velaxin	2
#30	„Venlafaxine Bluefish”	0
#31	Venlectine	0
#32	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	1 711
#33	#14 AND #32	392
#34	depress*	81 800
#35	MeSH descriptor: [Depression] explode all trees	9 672
#36	MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] explode all trees	4 034
#37	MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees	10 295
#38	#34 OR #35 OR #36 OR #37	81 836
#39	#14 AND #32 AND #38	365
	Cochrane Review	80
	Cochrane Protocols	17
	Trials	261
	Clinical answers	7

16 Prace włączone do opracowania

16.1 Opracowania wtórne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych (por. Tab. 86).

Tab. 86. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Przeglądy systematyczne		
1	Brignone 2016	Brignone M, Diamand F, Painchault C, Takyar S. Efficacy and tolerability of switching therapy to vortioxetine versus other antidepressants in patients with major depressive disorder. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2016;32(2):351-66.
2	Evans 2016	Evans VC, Alamian G, McLeod J, Woo C, Yatham LN, Lam RW. The Effects of Newer Antidepressants on Occupational Impairment in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>CNS Drugs.</i> 2016;30(5):405-17.
3	Sowa-Kućma 2017	Sowa-Kućma M, Pańczyszyn-Trzewik P, Misztak P, Jaeschke RR, Sendek K, Styczeń K, Datka W, Koperny M. Vortioxetine: A review of the pharmacology and clinical profile of the novel antidepressant. <i>Pharmacol Rep.</i> 2017;69(4):595-601.
Raporty HTA		
4	NICE 2015	NICE. Vortioxetine for treating major depressive episodes. NICE Guidance, November 2015, nice.org.uk/guidance/ta367, ostatni dostęp: 19.10.2018 r.
5		CRD and CHE Technology Assessment Group. Evidence Review Group's Report. Vortioxetine for treating major depressive disorder. 2015. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&e=src=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjAv96kiZLeAhVqoosKHSQzANYQFjAA-egQIBxAC&url=http%3A%2F%2Fnl-admin.nihr.ac.uk%2Fdocument%2Fdownload%2F2006162&usq=AOwawOLvdOWR_iGThP-hT6-eHV , ostatni dostęp: 19.10.2018 r.

16.2 Badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych (por. Tab. 87).

Tab. 87. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania – przegląd dla interwencji.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	Montgomery 2014	REVIVE	Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L. A randomized, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. <i>Hum Psychopharmacol Clin Exp.</i> 2014;29(5):470-482.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
2	Montgomery 2014errata		A 122andomized, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. Hum. Psychopharmacol Clin Exp, 2015;30:327.
3	CT REVIVE 2017		ClinicalTrials. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01488071 , ostatni dostęp: 19.10.2018 r.
4	Haggstrom 2013a		Häggsström L, Nielsen RZ, Danchenko N, Poulsen L, A 122andomized, double-blind; study of vortioxetine versus agomelatine in adults with major depressive disorder (MDD) with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. European Neuropsychopharmacology. 2013;23(SUPPL. 2):S412.
5	Haggstrom 2013b		Häggsström L, Nielsen RZ, Dragheim M. Rändomized, double-blind; study of vortioxetine versus agomelatine in adults with MDD after inadequate response to SSRI or SNRI treatment. European Psychiatry. 2013;28(SUPPL. 1).
6	Papakostas 2014		Papakostas G, Dragheim M, Nielsen RZ. Efficacy and tolerability of vortioxetine is independent of previous treatment in MDD patients switched after an inadequate response. European Neuropsychopharmacology. 2014;24(SUPPL. 2):S466.
7	Papakostas 2018		Papakostas GI, Nielsen RZ, et al. Efficacy and Tolerability of Vortioxetine Versus Agomelatine, Categorized by Previous Treatment, in Patients with Major Depressive Disorder Switched after an Inadequate Response. Journal of psychiatric research. 2018;101: 72-79.
8	Francois 2015	REVIVE post-hoc	Francois C, Nielsen RZ, Danchenko N, Williams V, Lancon C. The effect of vortioxetine on family functioning in adults with major depressive disorder. Value in Health. 2015;18(3):A124.
9	Francois 2017		Francois C, Nielsen RZ, Danchenko N, Williams V, Lancon C. The effect of vortioxetine on family functioning in adults with major depressive disorder. Value in Health. 2015;18(3):A124.
10	CT NCT01364649 2017	Jacobsen 2015	ClinicalTrials. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/nct01364649 , ostatni dostęp: 19.10.2018 r.
11	Jacobsen 2014		Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y, Chrones L, Clayton AH. Vortioxetine versus escitalopram in adults with well-treated major depressive disorder experiencing treatment-emergent sexual dysfunction. European Neuropsychopharmacology. 2014;24(SUPPL. 2):S464-S465.
12	Jacobsen 2015a		Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y, Chrones L, Clayton AH. Effect of Vortioxetine vs. Escitalopram on Sexual Functioning in Adults with Well-Treated Major Depressive Disorder Experiencing SSRI-Induced Sexual Dysfunction. J Sex Med. 2015;12(10):2036-48.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
13	Mahableshwarkar 2016b		Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, et al. Ssrri-Associated Tesd in Patients with Well-Treated Mdd after a Direct Switch to Vortioxetine or Escitalopram. CNS spectrums. Conference: 11th annual neuroscience education institute. psychopharmacology congress, NEI 2015. United States 21(1): 96-97.
14	Vieta 2017b	ReMind SWITCH	Vieta E, Loft H, et al. Effectiveness of Long-Term Vortioxetine Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. European neuropsychopharmacology. 2017;27(9): 877--884.
15	Vieta 2018.		Vieta E, Sluth LB, et al. Corrigendum to "the Effects of Vortioxetine on Cognitive Dysfunction in Patients with Inadequate Response to Current Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Short-Term, Randomized, Double-Blind, Exploratory Study Versus Escitalopram" [Journal of Affective Disorders; 227 (2018) 803-809][S0165032717313642](10.1016/J.Jad.2017.11.053). Journal of affective disorders. 2018;236.
16	NCT02272517		NCT02272517; Efficacy of Vortioxetine Versus Escitalopram on Cognitive Function in Patients with Inadequate Response to Current Antidepressant Treatment of Major Depressive Disorder. https:// clinicaltrials.gov/show/nct02272517 , ostatni dostęp: 16.10.2018 r.
ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ			
17	Pirdogan Aydin 2018	Pirdogan Aydin 2018	Pirdoğan, Aydın E; Dalkıran M, et al. Hypomanic Switch During Vortioxetine Treatment: A Case Report; Psychiatry and Clinical Psychopharmacology. 2018;
18	Yelken 2017	Yelken 2017	Yelken B. The Efficacy of Vortioxetine in a Major Depression Case and Follow-up of Pruritus Adverse Effect. European neuropsychopharmacology 27:S840-S841.
POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA			
19	Álvarez 2012	Álvarez 2012	Álvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2012;15(5):589-600.
20	Artigas 2009		Artigas F, Dragheim M, Loft H, Perez V, Alvarez E. A 123andomized, double-blind, placebocontrolled, active-referenced study of Lu AA21004 in patients with major depression. European Neuropsychopharmacology 2009;19(SUPPL. 3):S426-S427.
21	NCT00839423		Lundbeck A. Efficacy and safety of Lu AA21004 in acute treatment of Major Depressive Disorder [Lundbeck 11492A; NCT00839423. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00839423 , ostatni dostęp: 19.10.2018 r.
22	Wang 2015	Wang 2015	Wang G, Gislum M, Filippov G, Montgomery S. Comparison of vortioxetine versus venlafaxine XR in adults in Asia with major depressive disorder: a randomized, double-blind study. Curr Med Res Opin. 2015;31(4):785-94.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
23	Wang 2014		Wang G, Gislum M, Filippov G. Randomised, double-blind study of vortioxetine versus venlafaxine in adults with major depressive disorder (MDD). <i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i> 2014 17(SUPPL. 1):142.

Tab. 88. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania – przegląd dla komparatorów (etap I).

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	Kasper 2008	Kasper 2013	Kasper S, Laigle L, Baylé F. Superior antidepressant efficacy of agomelatine versus sertraline: A 124 randomized, double-blind study. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2008;18(S4):S336-S337.
2	Kasper 2010a		Kasper S, Hajak G. The efficacy of agomelatine in previously treated depressed patients. <i>International Journal of Psychiatry in Clinical Practice</i> 2010;14(SUPPL. 1): 26-27.
3	Kasper 2010b		Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk WJ, Montejo ITD., Smeraldi E, Rybakowski JK, Quera-Salva MA, Wirz-Justice AM, Picarel-Blanchot F, Baylé FJ. 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>Journal of clinical psychiatry</i> 2010;71(2):109-120.
4	Kasper.2013		Kasper S, Hajak G. The efficacy of agomelatine in previously-treated depressed patients. <i>Eur Neuropsychopharmacol.</i> 2013;23(8):814-21.

Tab. 89. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania – przegląd dla komparatorów (etap I).

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	Rush 2006	STAR*D	Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, Ritz L, Biggs MM, Warden D, Luther JF, Shores-Wilson K, Niederehe G, Fava M; STAR*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. <i>N Engl J Med.</i> 2006;354(12):1231-42.
2	Blier 2006		Blier P. The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (Star*D): A First Look at the Initial Pharmacotherapy Results. <i>Clinical Neuropsychiatry.</i> 2006;3(4):265-267.
3	Davis 2006		Davis LL, Frazier E, Husain MM, Warden D, Trivedi M, Fava M, Cassano P, McGrath PJ, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Rush AJ. Substance use disorder comorbidity in major depressive disorder: a confirmatory analysis of the STAR*D cohort. <i>Am J Addict.</i> 2006;15(4):278-85.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
4	Fava 2006		Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Alpert JE, McGrath PJ, Thase ME, Warden D, Biggs M, Luther JF, Niederehe G, Ritz L, Trivedi MH. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report. <i>Am J Psychiatry</i> . 2006;163(7):1161-72.
5	Fava 2008		Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Carmin CN, Biggs MM, Zisook S, Leuchter A, Howland R, Warden D, Trivedi MH. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. <i>Am J Psychiatry</i> . 2008;165(3):342-51.
6	Gaynes 2011		Gaynes BN, Farley JF, Dusetzina SB, Ellis AR, Hansen RA, Miller WC, Stürmer T. Does the presence of accompanying symptom clusters differentiate the comparative effectiveness of second-line medication strategies for treating depression? <i>Depress Anxiety</i> . 2011;28(11):989-98.
7	Gaynes 2012		Gaynes BN, Dusetzina SB, Ellis AR, Hansen RA, Farley JF, Miller WC, Stürmer T. Treating depression after initial treatment failure: directly comparing switch and augmenting strategies in STAR*D. <i>J Clin Psychopharmacol</i> . 2012;32(1):114-9.
8	Gilbert 2008		Gilbert G. Adults with Both Anxiety and Depression Respond Poorly to Treatment. <i>Journal of the National Medical Association</i> . 2008;100(7):870-871.
9	Haley 2013		Haley CL, Sung SC, Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Luther JF, Kornstein SG. The clinical relevance of self-reported premenstrual worsening of depressive symptoms in the management of depressed outpatients: a STAR*D report. <i>J Womens Health (Larchmt)</i> . 2013;22(3):219-29.
10	Katz 2012		Katz AJ, Dusetzina SB, Farley JF, Ellis AR, Gaynes BN, Castillo WC, Stürmer T, Hansen RA. Distressing adverse events after antidepressant switch in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) trial: influence of adverse events during initial treatment with citalopram on development of subsequent adverse events with an alternative antidepressant. <i>Pharmacotherapy</i> . 2012;32(3):234-43.
11	Laje 2009		Laje G, Perlis RH, Rush AJ, McMahon FJ. Pharmacogenetics studies in STAR*D: strengths, limitations, and results. <i>Psychiatr Serv</i> . 2009;60(11):1446-57.
12	Nierenberg 2006		Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME, McGrath PJ, Alpert JE, Warden D, Luther JF, Niederehe G, Lebowitz B, Shores-Wilson K, Rush AJ. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. <i>Am J Psychiatry</i> . 2006;163(9):1519-30; quiz 1665.
13	Papakostas 2006		Papakostas GI. Major depressive disorder: similar remission rates with bupropion, sertraline, or venlafaxine following treatment switch from citalopram. <i>Evid Based Ment Health</i> . 2006;9(4):100.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
14	Perlís 2012		Perlís RH, Uher R, Perroud N, Fava M. Do suicidal thoughts or behaviors recur during a second antidepressant treatment trial? <i>J Clin Psychiatry</i> . 2012;73(11):1439-42.
15	Rush 2004		Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi MH, Sackeim HA, Thase ME, Nierenberg AA, Quitkin FM, Kashner TM, Kupfer DJ, Rosenbaum JF, Alpert J, Stewart JW, McGrath PJ, Biggs MM, Shores-Wilson K, Lebowitz BD, Ritz L, Niederehe G; STAR*D Investigators Group. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. <i>Control Clin Trials</i> . 2004;25(1):119-42.
16	Rush 2008		Rush AJ, Wisniewski SR, Warden D, Luther JF, Davis LL, Fava M, Nierenberg AA, Trivedi MH. Selecting among second-step antidepressant medication monotherapies: predictive value of clinical, demographic, or first-step treatment features. <i>Arch Gen Psychiatry</i> . 2008;65(8):870-80.
17	Thase 2007		Thase ME, Friedman ES, Biggs MM, Wisniewski SR, Trivedi MH, Luther JF, Fava M, Nierenberg AA, McGrath PJ, Warden D, Niederehe G, Hollon SD, Rush AJ. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. <i>Am J Psychiatry</i> . 2007;164(5):739-52.
18	Trivedi 2013		Trivedi MH, Morris DW, Wisniewski SR, Lesser I, Nierenberg AA, Daly E, Kurián BT, Gaynes BN, Balasubramani GK, Rush AJ. Increase in work productivity of depressed individuals with improvement in depressive symptom severity. <i>Am J Psychiatry</i> . 2013;170(6):633-41.

17 Aneks 2. Prace wykluczone z opracowania

17.1 Opracowania wtórne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych (por. Tab. 90).

Tab. 90. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Andrade C. Relative Efficacy and Acceptability of Antidepressant Drugs in Adults With Major Depressive Disorder: Commentary on a Network Meta-Analysis. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2018 Mar/Apr; 79(2). pii: 18f12254.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
2.	Baldessarini RJ, Lau WK, et al. Suicidal Risks in Reports of Long-Term Controlled Trials of Antidepressants for Major Depressive Disorder II. <i>International journal of neuropsychopharmacology</i> . 2017;20(3): 281-284.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
3.	Baldwin DS. The treatment of cognitive deficits in major depressive disorder. <i>International Journal of Psychiatry in Clinical Practice</i> , 2013;17(SUPPL. 2):4.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
4.	Baune BT, Brignone M, et al. A Network Meta-Analysis Comparing Effects of Various Antidepressant Classes on the Digit Symbol Substitution Test (Dsst) as a Measure of Cognitive Dysfunction in Patients with Major Depressive Disorder. <i>International journal of neuropsychopharmacology</i> . 2018;21(2): 97-107.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
5.	Baune BT, Brignone M, Larsen KG. Efficacy of vortioxetine versus other antidepressants on cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder. <i>European Neuropsychopharmacology</i> . 2016;26(Supplement 2):S470.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
6.	Baune BT, Renger L. Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression—a systematic review. <i>Psychiatry Res</i> . 2014;219(1):25-50.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
7.	Berhan A, Barker A. Vortioxetine in the treatment of adult patients with major depressive disorder: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. <i>BMC Psychiatry</i> . 2014; 14:276.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
8.	Carvalho AF, Shama MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. <i>Psychother Psychosom</i> . 2016;85(5):270-88.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego (przeszukano tylko jedną bazę spośród wymienionych w kryteriach). Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
9.	Chaplin S. Vortioxetine for the treatment of major depression in adults. <i>Prescriber</i> . 2016;27(3):42-43.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego (brak informacji o przeszukiwanych bazach). Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
10.	Christensen MC, Florea I, Lindsten A, Baldwin DS. Efficacy of vortioxetine on the physical symptoms of major depressive disorder. <i>J Psychopharmacol</i> . 2018 Oct;32(10): 1086-1097.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
11.	Cipriani A, Furukawa TA, et al. Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults with Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>The Lancet</i> . 2018;391(10128): 1357-1366.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
12.	Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: An indirect comparison with duloxetine, escitalopram, levomilnacipran, sertraline, venlafaxine, and vilazodone, using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. <i>J Affect Disord</i> . 2016; 196:225-33.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego (brak informacji o przeszukiwanych bazach). Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
13.	Connolly KR, Thase ME. Vortioxetine: A New Treatment for Major Depressive Disorder. Expert opinion on pharmacotherapy, 2016;17(3):421-31.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego (przeszukano tylko jedną bazę spośród wymienionych w kryteriach). Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
14.	Culpepper L, Muskin PR, et al. (2015). Major Depressive Disorder: Understanding the Significance of Residual Symptoms and Balancing Efficacy with Tolerability. American Journal of Medicine. 2015;128(9): S1-S15.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach.
15.	Deardorff WJ, Grossberg GT. A review of the clinical efficacy, safety, and tolerability of the antidepressants vilazodone, levomilnacipran and vortioxetine. Expert Opin Pharmacother. 2014; 15(17):2525-42.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego (przeszukano tylko jedną bazę spośród wymienionych w kryteriach). Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
16.	Dhir A, Sarvaiya J. The efficacy of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder. Expert Rev Neurother. 2014; 14(12):1349-63.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego (brak informacji o przeszukiwanych bazach). Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
17.	Diamand F, Danchenko N, Brignone M, Rive B, Perez V, Ereshefsky L, Francois C, Merikle E. Relative efficacy and tolerability of vortioxetine versus approved antidepressants for major depressive disorder: A meta-regression of clinical trials. Value in Health, 2015;18(3):A123.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego (brak informacji o przeszukiwanych bazach). Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
18.	Diamand F, Painchault C, Brignone M. Relative efficacy and tolerability of vortioxetine compared with selected antidepressants in patients with major depressive disorder with an inadequate response to prior therapy. Value in Health. 2015;18(3):A116.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego (brak informacji o przeszukiwanych bazach). Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
19.	Dziwota E, Olajossy M. VORTIOXETINE - THE NEW ANTIDEPRESSANT AGENT WITH PROCOGNITIVE PROPERTIES. Acta Pol Pharm. 2016 Nov;73(6): 1433-1437.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach.
20.	Florea I, Loft H, Danchenko N, Rive B, Brignone M, Merikle E, Jacobsen PL, Sheehan DV. The effect of vortioxetine on overall patient functioning in patients with major depressive disorder. Brain Behav. 2017 Feb 2;7(3):e00622.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego (brak informacji o przeszukiwanych bazach). Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
21.	Furukawa TA, Salanti G, Atkinson LZ, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Chaimani A, Ogawa Y, Takeshim a N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Suganuma A, Watanabe N, Stockton S, Geddes JR, Cipriani A. Comparative efficacy and acceptability of first-generation and second-generation antidepressants in the acute treatment of major depression: protocol for a network meta-analysis. BMJ Open. 2016;6(7):e010919.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – protokół z przeglądu. Nie jest to również raport oceny technologii medycznych;
22.	Garnock-Jones KP. Vortioxetine: A Review of Its Use in Major Depressive Disorder. CNS Drugs. 2014.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach.
23.	Gartlehner G, Nussbaumer B, et al. Second-Generation Antidepressants for Preventing Seasonal Affective Disorder in Adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015(11).	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
24.	Goldenberg MM. Vortioxetine (Brintellix) for major depressive disorder; ustekinumab (stelara) for psoriatic arthritis; and dabrafenib mesylate (Tafinlar) for metastatic melanoma. P T. 2013;38(11):705-7.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach. Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
25.	Grassi L, Nanni MG, et al. The Use of Antidepressants in Oncology: A Review and Practical Tips for Oncologists. Annals of Oncology 29(1): 101-111. Annals of Oncology. 2018;29(1): 101-111.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD; którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
26.	Quaiana G, Gupta S, Chiodo D, Davies SJC, Haederle K, Koesters M. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; 12.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD; którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
27.	He H, Wang W, et al. Efficacy and Tolerability of Different Doses of Three New Antidepressants for Treating Major Depressive Disorder: A Prisma-Compliant Meta-Analysis. Journal of psychiatric research. 2018;96: 247-259.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD; którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
28.	Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Vortioxetine (Addendum to Commission A15-16). IQWiG Reports - Commission No. A15-37. 2015.	Brak wyników dla wörtioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
29.	Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Vortioxetine - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. IQWiG Reports - Commission No. A15-16	Brak wyników dla wörtioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
30.	Itd.-Sukhni M, Maruschak NA, McIntyre RS. Vortioxetine : a review of efficacy, safety and tolerability with a focus on cognitive symptoms in major depressive disorder. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(8): 1291-304.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach. Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
31.	Katona CL, Katona CP. New generation multi-modal antidepressants: focus on vortioxetine for major depressive disorder. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014 Feb ;19; 10:349-54.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach. Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
32.	Kelliny M, Croarkin PE, Moore KM, Bobo WV. Profile of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: an overview of the primary and secondary literature. Ther Clin Risk Manag. 2015; 11:1193-212.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – przeszukano tylko jedną bazę spośród wymienionych w kryteriach. Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
33.	Kennedy SH, Grouin JM, Cadour S, Robert V, Picarel-Blanchot F. Relative short-term efficacy and acceptability of agomelatine versus vortioxetine in adult patients suffering from major depressive disorder. Hum Psychopharmacol. 2018 Jan;33(1).	Brak wyników dla wörtioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
34.	Kennedy SH. A review of antidepressant therapy in primary care: Current practices and. Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry 2013; 15:2.	Brak wyników dla wörtioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
35.	Lee Y, Rosenblatt JD, et al. Efficacy of Antidepressants on Measures of Workplace Functioning in Major Depressive Disorder: A Systematic Review. Journal of affective disorders.2018;227: 406-415.	Brak wyników dla wörtioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
36.	Li G, Wang X, Ma D. The efficacy and safety of 10 mg vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016; 12: 523-31.	Brak wyników dla wörtioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
37.	Llorca PM, Lançon C, Brignone M, Rive B, Salah S, Ereshefsky L, Francois C. Relative efficacy and tolerability of vortioxetine versus selected antidepressants by indirect comparisons of similar clinical studies. Curr Med Res Opin. 2014;30(12):2589-606.	Brak wyników dla wörtioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
38.	Llorca PM, Lançon C, Brignone M, Rive B, Salah S, Francois C. Relative efficacy and acceptability of vortioxetine versus marketed antidepressants. Value in Health, 2013;16(7):A543.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach. Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
39.	Lomas J, Uewellyn A, Soares M, Simmonds M, Wright K, Eastwood A, Palmer S. The Clinical and Cost Effectiveness of Vortioxetine for the Treatment of a Major Depressive Episode in Patients With Failed Prior Antidepressant Therapy: A Critique of the Evidence. Pharmacoeconomics. 2016;34(9): 901-12.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach. Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
40.	Mago R, Tripathi N, Andrade C. Cardiovascular adverse effects of newer antidepressants. Expert Rev Neurother. 2014 May;14(5):539-51.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – przeszukano tylko jedną bazę spośród wymienionych w kryteriach. Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
41.	McIntyre RS, Harrison J, Loft H, Jacobson W, Olsen CK. The Effects of Vortioxetine on Cognitive Function in Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Three Randomized Controlled Trials. Int J Neuropsychopharmacol. 2016. pii: piiw055.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach. Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
42.	McIntyre RS, Xiao HX, Syeda K, Vinberg M, Carvalho AF, Mansur RB, Maruschak N, Cha ITD. The prevalence, measurement, and treatment of the cognitive dimension/domain in major depressive disorder. CNS Drugs. 2015;29(7): 577-89.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – przeszukano

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
		tylko jedną bazę spośród wymienionych w kryteriach. Nie jest to również raport oceny technologii medycznych;
43.	McIntyre, RS. The Role of New Antidepressants in Clinical Practice in Canada: A Brief Review of Vortioxetine, Levomilnacipran Er, and Vilazodone. <i>Neuropsychiatric Disease and Treatment</i> . 2017; 13: 2913-2919.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
44.	Wecker A, Hartung D, Herink M, Haxby D. The safety and efficacy of vortioxetine for acute treatment of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. <i>Pharmacotherapy</i> 2014; 34(10):e262.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
45.	Wecker AS, Herink MC, Haxby DG, Hartung DM. The safety and efficacy of vortioxetine for acute treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. <i>Syst Rev</i> . 2015; 4:21.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
46.	Mohr P, Anders M, Masopust J. Vortioxetine in treatment of depressive disorder and potential improvement of cognitive functions. <i>Psychiatrie</i> 2014; 18(4):206-211).	Niewłaściwy język publikacji.
47.	Wondra R, Roest AM, et al. (2018). The Comparative Evidence Basis for the Efficacy of Second-Generation Antidepressants in the Treatment of Depression in the US: A Bayesian Meta-Analysis of Food and Drug Administration Reviews. <i>Journal of affective disorders</i> . 2018; 235: 393-398.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
48.	Morgan LC, Gartlehner G, Nussbaumer B, Reichenpfafer U, Gaynes BN, Bolland E, Bann CM. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of depression in older adults: Systematic random and network meta-analysis. <i>European Psychiatry</i> 2015; 30(SUPPL. 1):774.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
49.	Mullard A. 2013 FDA drug approvals. <i>Nature Reviews Drug Discovery</i> 2014; 13(2):85-89.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach. Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
50.	Naik H, Chan S, Vekilynejad M, Chen G, Loft H, Mahabeshwarkar A.R, Areberg J. A Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Meta-Analysis of Vortioxetine in Patients with Major Depressive Disorder. <i>Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology</i> . 2016; 118(5):344-355.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach. Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
51.	National Horizon Scanning Centre (NHSC). Lu AA21004 for major depressive disorder (Structured abstract). 2011. http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?LinkFrom=OA&ID=32011001630 , ostatni dostęp: 19.10.2018 r.	Nie odnaleziono pełnego tekstu publikacji.
52.	Nomikos GG, Tomori D, Zhong W, Affinito J, Palo W. Efficacy, safety, and tolerability of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in patients aged 55 years or older. <i>CNS Spectr</i> . 2016 Nov 21:1-15.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach. Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
53.	Oppa M, Cesnekova D, Nosalova G, Ondrejka I. Review of a New Multimodal Antidepressant Vortioxetine. <i>Acta Medica Martiniana</i> . 2016; 16(2):44-48.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach. Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
54.	Orsolini L, Tomasetti C, Valchera A, Iasevoli F, Buonaguro EF, Fomaro M, Fiengo ALC, Martinotti G, Vellante F, Matarazzo I, Vecchiotti R, Perma G, Nicola MD, Carano A, Bartolomeis A, Giannantonio MD, Berardis D. Current and Future Perspectives on the Major Depressive Disorder: Focus on the New Multimodal Antidepressant Vortioxetine. <i>CNS Neurol Disord Drug Targets</i> . 2017; 16(1):65-92.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – przeszukano tylko jedną bazę spośród wymienionych w kryteriach. Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
55.	Patel K, Abdool PS, Rajji TK, Mulsant BH. Pharmacotherapy of major depression in late life: what is the role of new agents? <i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2017; 18(6): 599-609.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
56.	Roman MW and Wilkinson SM. Vortioxetine (Brintellix®) and Levomilnacipran (Fetzima®): The Two Newest Additions to the Antidepressant Formulary. <i>Issues in mental health nursing</i> . 2014; 35(12): 972-974.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
57.	Roman MW, Wilkinson SM. Vortioxetine (Brintellix®) and levomilnacipran (Fetzima®): the two newest additions to the antidepressant formulary. <i>Issues Ment Health Nurs.</i> 2014;35(12):972-4.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach. Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
58.	Rosenblatt JD, Kakar R, McIntyre RS. The Cognitive Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
59.	Salagre E, Grande I, et al. Vortioxetine: A New Alternative for the Treatment of Major Depressive Disorder. <i>Revista de Psiquiatria y Salud Mental.</i> 2018; 11(1): 48-59.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
60.	Salagre E, Solé B, et al. Treatment of Neurocognitive Symptoms in Unipolar Depression: A Systematic Review and Future Perspectives. <i>Journal of Affective Disorders.</i> 2017;221: 205-221.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
61.	Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. <i>Pharmacol Ther.</i> 2015; 145:43-57.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
62.	Stella F, Loureiro JC, et al. Safety Limits of Antidepressant Use Plus Combinations: Focus on Cardiovascular Function. <i>Current Drug Metabolism.</i> 2018;19(8): 641-652.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach.
63.	Thase ME, Danchenko N, et al. Comparative Evaluation of Vortioxetine as a Switch Therapy in Patients with Major Depressive Disorder. <i>European Neuropsychopharmacology.</i> 2017;27(8): 773-781.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
64.	Thase ME, Mahabeshwarkar AR, Drögheim M, Loft H, Vieta E. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. <i>Eur Neuropsychopharmacol.</i> 2016;26(6):979-93.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach. Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
65.	Titmarsh S. Weighing up the Benefits of Antidepressant Drugs. <i>Prescriber.</i> 2018;29(6): 13-16.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
66.	Tritschler L, Felice D, Colle R, Guilloux JP, Cornuble E, Gardier AM, David DJ. Vortioxetine for the treatment of major depressive disorder. <i>Expert Rev Clin Pharmacol.</i> 2014;7(6):731-45.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – przeszukano tylko jedną bazę spośród wymienionych w kryteriach. Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
67.	Vortioxetine (Brintellix) for depression. <i>Med Lett Drugs Ther.</i> 2013;55(1430):93-5.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach. Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
68.	Wagner G, Schultes MT, et al. Efficacy and Safety of Levomilnacipran, Vilazodone and Vortioxetine Compared with Other Second-Generation Antidepressants for Major Depressive Disorder in Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Journal of affective disorders.</i> 2018;228: 1-12.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
69.	What role for vortioxetine? <i>Drug Ther Bull.</i> 2016; 54(3):30-3.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach. Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
70.	Zhang J, Mathis MV, Sellers JW, Kordachia G, Jackson AJ, Dow A, Yang P, Fossum L, Zhu H, Patel H, Unger EF, Temple RJ. The US Food and Drug Administration's perspective on the new antidepressant vortioxetine. <i>J Clin Psychiatry.</i> 2015;76(1):8-14.	Publikacja nie spełnia kryteriów wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach. Nie jest to również raport oceny technologii medycznych.
71.		

17.2 Badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji (por. Tab. 9i) oraz dla komparatorów (por. Tab. 92 i Tab. 93).

Tab. 91. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.

Np	Publikacja	Powód odrzucenia z podstawowej analizy	Powód odrzucenia z poszerzonej analizy bezpieczeństwa
1.	Alvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. <i>Int J Neuropsychopharmacol.</i> 2012;15(5):589-600.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	badanie włączone
2.	Artigas F, Dragheim M, Loft H, Perez V, Alvarez E. A 132 randomized, double-blind, placebo-controlled, active-referenced study of Lu AA21004 in patients with major depression. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2009; 19(SUPPL. 3):S426-S427.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	badanie włączone
3.	Aydin O, Ünal-Aydin P. Vortioxetine-induced nausea and its management. <i>Psychiatry and Clinical Psychopharmacology</i> , DOI: 10.1080/24750573.2017.1338823	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
4.	Baldwin D, Loft H, Dragheim M. A 132 randomized, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in MDD treatment. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2011;21(SUPPL. 3):S390.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
5.	Baldwin DS, Chrones L, Florea I, Nielsen R, Nomikos GG, Palo W, Reines E. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. <i>J Psychopharmacol.</i> 2016;30(3):242-52.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak cech badania klinicznego lub badania obserwacyjnego – analiza post-hoc.
6.	Baldwin DS, Loft H, Dragheim M. A 132 randomized, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). <i>Eur Neuropsychopharmacol.</i> 2012;22(7):482-91.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
7.	Baldwin DS, Loft H, Jacobsen PL, Florea I. The efficacy of vortioxetine in treating patients with severe depression or with depression and high level of anxiety symptoms. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2014;24(SUPPL. 2):S463-S464.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
8.	Baldwin DS, Sérenkó M, Palo W, Lophaven S, Matz J. The safety and tolerability of vortioxetine (Lu AA21004) in the treatment of adults with major depressive disorder (MDD): A pooled analysis. <i>International Journal of Psychiatry in Clinical Practice</i> 2013;17(SUPPL. 2):16-17.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak cech badania klinicznego lub badania obserwacyjnego – analiza post-hoc.
9.	Baune BT, Sluth LB, Olsen CK. The effects of vortioxetine on cognitive performance in working patients with major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study. <i>J Affect Disord.</i> 2018 Mar 15;229:421-428.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
10.	Boes AD, Stein AP, Bernstein M, Hocker JE, Connor A, Press DZ, Pascual-Leone A. H-Coil Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Induced Seizure in an Adult with Major Depression: A Case Report. <i>Brain Stimulation</i> , 2016;9(4):632-633.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.

Np	Publikacja	Powód odrzucenia z podstawowej analizy	Powód odrzucenia z poszerzonej analizy bezpieczeństwa
11.	Bougie JK, Chokka P, et al. Assessment in Work Productivity and the Relationship with Cognitive Symptoms (Atworc): Primary Analysis from a Canadian Open-Label Study of Vortioxetine in Patients with Major Depressive Disorder (Mdd). Value in Health 20(5): A293.		Brak wyników dla porównania wortiooksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
12.	Boulenger JP, Loft H, Florea I. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. Journal of Psychopharmacology 2012;26(11):1408-1416.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortiooksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
13.	Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2014;29(3): 138-49.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortiooksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
14.	Browning M, Smith J, Conen S, Smallman R, Buchbjerg J, Larsen KG, Olsen CK, Christensen SR, Dawson GR, Deakin WF, Morris R, Goodwin GM, Hamer CJ. Vortioxetine reduces BOLD signal during performance of the N-back task in subjects remitted from depression and healthy control participants. European Neuropsychopharmacology, 2015;25(SUPPL. 2):S314-S315.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortiooksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
15.	Browning M, Smith J, Conen S, Smallman R, Buchbjerg J, Larsen KG, Olsen CK, Christensen SR, Dawson G, Deakin B, Morris R, Hamer C, Goodwin G. Vortioxetine reduces bold signal during performance of the N-Back task in subjects remitted from depression and healthy control participants. Neuropsychopharmacology 2014;39(SUPPL. 1):S480.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortiooksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
16.	Cetin M, Kose S. Serious Dermatological Adverse Effects of Vortioxetine: Two Cases. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology. 2018;28(3): 355-357.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortiooksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
17.	Chin CN, Zain A, Hemingrojn S, Ung BK, Kwansanit P, Au Yong KC, Chong MSW, Inpa C, Yen TH, Yech BBD, Tay LK, Bernardo C, Lim LC, Yap CH, Fones C, Nayak A, Nellen L. Results of a real-world study on vortioxetine in patients with major depressive disorder in South East Asia (REVIDA). Curr Med Res Opin. 2018;34(11):1975-1984.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortiooksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
18.	Chokka P, Bougie J, et al. Assessment in Work Productivity and the Relationship with Cognitive Symptoms (Atworc): Primary Analysis from a Canadian Open-Label Study of Vortioxetine in Patients with Major Depressive Disorder (Mdd). CNS spectrums. 2018: 1-10.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortiooksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
19.	Christensen MC, Loft H, McIntyre RS. Vortioxetine improves symptomatic and functional outcomes in major depressive disorder: A novel dual outcome measure in depressive disorders. J Affect Disord. 2018 Feb;227: 787-794.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortiooksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
20.	Conen S, McKie S, Smallman RP, Dutta A, Dawson GR, Smith J, Browning M, Morris R, Goodwin G, Hamer C, Christensen SR, Buchbjerg J, Larsen KG, Olsen CK, Deakin WF. Effects of vortioxetine on resting-state activity in subjects remitted from depression and healthy controls. European Neuropsychopharmacology, 2015;25(SUPPL. 2):S442.	Brak wyników dla wortiooksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortiooksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.

Np	Publikacja	Powód odrzucenia z podstawowej analizy	Powód odrzucenia z poszerzonej analizy bezpieczeństwa
21.	Dawson G, Conen S, McKie S, Smallman R, Smith J, Browning M, Morris R, Christensen SR, Buchbjerg J, Larsen KG, Olsen CK, Deakin JFW. Effects of vortioxetine on resting-state activity in subjects remitted from depression and healthy controls. <i>Neuropsychopharmacology</i> 2014;39(SUPPL. 1):S214-S215.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
22.	Dragheim M, Loft H, Florea I, Boulinger JP. A double-blind, 134-randomized, placebo-controlled, relapse-prevention study with Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2011;21(SUPPL. 3):S396-S397.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
23.	Erratum: A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder (<i>Neuropsychopharmacology</i> , 2015;40:2025-2037, DOI: 10.1038/npp.2015.52). <i>Neuropsychopharmacology</i> , 2016;41:12:2961.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
24.	Fava M, Lophaven S, Olsen C. Effects of vortioxetine on cognitive symptoms of major depressive disorder (MDD). <i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i> 2014;17(SUPPL. 1):61.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
25.	Fernandez-Miñanda JJ, Frias-Ortiz DF, et al. Cognitive Performance in Patients with Major Depressive Disorder Treated with Vortioxetine Compared with Escitalopram and Venlafaxine. <i>European neuropsychopharmacology</i> . 2017;27:5794-5795.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
26.	Florea I, Danchenko N, Brignone M, Loft H, Rive B, Abetz-Webb L. The effect of vortioxetine on health-related quality of life in patients with major depressive disorder. <i>Clin Ther</i> . 2015;37(10):2309-2323.e6.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak cech badania klinicznego lub badania obserwacyjnego – analiza post-hoc.
27.	Florea I, Danchenko N, Loft H, Rive B, Pindlebury S, Abetz L. The effect of vortioxetine (LU AA21004) on health-related quality of life (HRQOL) in patients with major depressive disorder (MDD). <i>Value in Health</i> 2013;16(3):A65.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak cech badania klinicznego lub badania obserwacyjnego – analiza post-hoc.
28.	Folkerts H, Goemann C. First experience with vortioxetine in out-patients and hospitalized patients. <i>Psychopharmakotherapie</i> 2015;22(4):189-196.	Brak pełnego tekstu publikacji.	Brak pełnego tekstu publikacji.
29.	Harrison JE, Lophaven S, Olsen CK. Which Cognitive Domains are Improved by Treatment with Vortioxetine? . <i>Int J Neuropsychopharmacol</i> ; 2016. pii: pyw054.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak cech badania klinicznego lub badania obserwacyjnego – analiza post-hoc.
30.	Harvey PD, Jacobson W, Zhong W, Nomikos GG, Cronquist Christensen M, Kurre Olsen C, Merikle E. Determination of a clinically important difference and definition of a responder threshold for the UCSD performance-based skills assessment (UPSA) in patients with major depressive disorder. <i>J Affect Disord</i> . 2017;213:105-111.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
31.	Henigsberg N, Mahabeshwarkar A, Jacobsen P, Chen Y, Thase ME. Efficacy and tolerability of multiple doses of LU AA21004 in an 8-week trial of adults with major depressive disorder. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2011;21(SUPPL. 3):S393.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
32.	Henigsberg N, Mahabeshwarkar AR, Jacobsen P, Chen Y, Thase ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2012;73(7):953-9.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.

Np	Publikacja	Powód odrzucenia z podstawowej analizy	Powód odrzucenia z poszerzonej analizy bezpieczeństwa
33.	Hughes S, Lacasse J, Fuller RR, Spaulding-Givens J. Adverse effects and treatment satisfaction among online users of four antidepressants. <i>Psychiatry Res.</i> 2017;255:78-86.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
34.	Inoue T, Nishimura A, et al. Randomized, 8-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Vortioxetine in Japanese Adults with Major Depressive Disorder, Followed by a 52-Week Open-Label Extension Trial. <i>Psychiatry and clinical neurosciences.</i> 2018; 72(2): 103-115.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
35.	Jacobsen PL, Clayton AH, Mahableshwarkar AR, Palo W, Chen Y, Dragheim M. The effect of vortioxetine on sexual dysfunction. <i>CNS Spectrums</i> 2015;20(1):85.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak cech badania klinicznego lub badania obserwacyjnego – analiza post-hoc.
36.	Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Palo WA, Chen Y, Dragheim M, Clayton AH: Treatment-emergent sexual dysfunction in randomized trials of vortioxetine for major depressive disorder or generalized anxiety disorder: a pooled analysis. <i>CNS Spectr.</i> 2016;21(5):367-378.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak cech badania klinicznego lub badania obserwacyjnego – analiza post-hoc.
37.	Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Serenko M, Chan S, Trivedi MH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder. <i>J Clin Psychiatry.</i> 2015;76(5):575-82.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
38.	Jacobson W, Haivry P, Merkle E, Zhong W, Nomikos G, Olsen CK, Cronquist M. Impact of vortioxetine on functional capacity in MDD patients with subjective cognitive dysfunction: Performance on the University of California San Diego performance-based skills assessment (UPSA). <i>Neuropsychopharmacology</i> (2015) 40 SUPPL. 1 (S150-S151).	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak cech badania klinicznego lub badania obserwacyjnego – analiza post-hoc.
39.	Jacobson W, Olsen C, Mahableshwarkar A, Yinzhong C, Keefe R. Effect of vortioxetine on functional capacity in patients with major depressive disorder with self-reported cognitive dysfunction. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2015;25(SUPPL. 2):S460.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
40.	Jacobson W, Olsen CK, et al. Effect of Vortioxetine on Functional Capacity in Patients with Major Depressive Disorder with Self-Reported Cognitive Dysfunction. <i>CNS spectrums. Conference: 11th annual neuroscience education institute psychopharmacology congress, NEI 2015. United states;</i> 21(1): 107-108.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
41.	Jain R, Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Thase ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. <i>Int J Neuropsychopharmacol.</i> 2013; 16(2):313-21.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
42.	Katona C, Hansen T, Olsen CK. A 135 randomized, double-blind, placebo-controlled, active-referenced study of the multimodal antidepressant Lu AA21004 in the treatment of elderly depressed patients. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2012;22(SUPPL. 2):S258-S259.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
43.	Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.

Np	Publikacja	Powód odrzucenia z podstawowej analizy	Powód odrzucenia z poszerzonej analizy bezpieczeństwa
	safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder.	rów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	
44.	Keefe R, Mahableshwarkar A, Zajecka J, Jacobson W, Chen Y. Efficacy of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder: Cognitive test performance results: From a randomized, double-blind, duloxetine-referenced, placebo-controlled. <i>Neuropsychopharmacology</i> 2014;39(SUPPL. 1):S389-S390.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
45.	Keefe RSE, Mahableshwarkar AR, Olsen CK. Clinical evidence for improvement in cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder (MDD) after treatment with vortioxetine. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2013;23(SUPPL. 2):S402-S403.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak cech badania klinicznego lub badania obserwacyjnego – analiza post-hoc.
46.	Kennedy S, Grouin J, Cadour S, Robert V, Picarel-Blanchot F. Relative short-term efficacy and acceptability of agomelatine versus vortioxetine in adult patients suffering from major depressive disorder. <i>European Neuropsychopharmacology</i> , 2016;26(Suppl. 2):S457-S458.	Nie jest to badanie kliniczne, analiza post-hoc lub badanie obserwacyjne.	Nie jest to badanie kliniczne lub badanie obserwacyjne.
47.	Keyloun KR, Hansen RN, et al. Adherence and Persistence across Antidepressant Therapeutic Classes: A Retrospective Claims Analysis among Insured Us Patients with Major Depressive Disorder (MDD). <i>CNS Drugs</i> . 2017;31(5): 421-432.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
48.	Liebowitz M, Cserni J, Blatt K, Draine A, Hanover R. Vortioxetine versus placebo in major depressive disorder comorbid with social anxiety disorder. <i>Neuropsychopharmacology</i> , 2016;41(Suppl. 1):S365-S366.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
49.	Liebowitz MR, Cserni J, et al. Vortioxetine Versus Placebo in Major Depressive Disorder Comorbid with Social Anxiety Disorder. <i>Depression and anxiety</i> . 2017;34(12): 1164-1172.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
50.	Loft H, Jacobson W, et al. Effects of Vortioxetine on Composite Scores across Objective Cognitive Tests: Results from 2 Clinical Studies in Adults with Major Depressive Disorder.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
51.	Lundbeck A. Efficacy and safety of Lu AA21004 in acute treatment of Major Depressive Disorder [Lundbeck 11492A; NCT00839423. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00839423 , ostatni dostęp: 19.10.2018 r..	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	badanie włączone
52.	Lundbeck A. Efficacy and safety of Lu AA21004 in acute treatment of Major Depressive Disorder [Lundbeck 11984A; NCT00635219. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635219?term=NCT00635219&rank=1 , ostatni dostęp: 19.10.2018 r.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
53.	Lundbeck A. Efficacy of Lu AA21004 in the prevention of relapse of Major Depressive Episodes [Lundbeck 11985A; NCT00596817. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00596817 , ostatni dostęp: 19.10.2018 r..	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
54.	Lundbeck A. Randomised, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Duloxetine-referenced, Fixed Dose Study Comparing the Efficacy and Safety of Lu AA21004 in Acute Treatment of Major Depressive Disorder in Elderly Patients [Lundbeck 12541A;	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.

Np	Publikacja	Powód odrzucenia z podstawowej analizy	Powód odrzucenia z poszerzonej analizy, bezpieczeństwa
	NCT00811252]. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00811252?term=NCT00811252&rank=1 , ostatni dostęp: 19. 10. 2018 r.		
55.	Mahableshwarkar A, Jacobsen P, Chen Y, Serenko M, Palo W. The Safety and tolerability profile of vortioxetine in the treatment of patients with major depressive disorder aged 65 years and older. <i>American Journal of Geriatric Psychiatry</i> 2014;22(3 SUPPL. 1):S143-S144.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak cech badania klinicznego lub badania obserwacyjnego – analiza post-hoc.
56.	Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Trivedi MH. A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. <i>Psychopharmacology (Berl.)</i> . 2015;232(12):2061-70.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
57.	Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y. A randomized, double-blind trial of 2,5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2013;29(3):217-26.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
58.	Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Serenko M, Chen Y, Trivedi MH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of vortioxetine in adults with major depressive disorder. <i>J Clin Psychiatry.</i> 2015;76(5):583-91.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
59.	Mahableshwarkar AR, Tomori D, et al. Efficacy and Safety of Vortioxetine in Adults with Major Depressive Disorder and Comorbid Diabetes Mellitus: Pooled Analyses of Short-and Long-Term Studies. CNS spectrums. Conference: 11th annual neuroscience education institute psychopharmacology congress, NEI 2015. United states. 2016;21(1): 93.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
60.	Mahableshwarkar AR, Zajacka J, Jacobson W, Chen Y, Keefe RS. A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Major Depressive Disorder. <i>Neuropsychopharmacology</i> , 2015;40(8):2025-37.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
61.	Mata Saenz B, Morales Saenz I, et al. Use of Vortioxetine in a Sample of Patients. <i>European Psychiatry</i> . 2018;48: S410-S411.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
62.	Wayze T. 5HT1A agonist activity and the antidepressant efficacy of LU AA21004. <i>European Psychiatry</i> 2010;25(SUPPL. 1).	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
63.	McIntyre R, Lophaven SN, Olsen CK. The efficacy of vortioxetine in adult patients with a recurrent major depressive episode (MDE): A randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i> 2014;17(SUPPL. 1):136.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
64.	McIntyre RS, Florea I, et al. Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Functioning in Working Patients with Major Depressive Disorder. <i>Journal of clinical psychiatry</i> . 2017;78(1): 115-121.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
65.	McIntyre RS, Florea I, Tonnoir B, Loft H, Lam RW, Christensen MC. Efficacy of Vortioxetine on Cogni-	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów	Brak cech badania klinicznego lub badania obserwacyjnego – analiza post-hoc.

Np	Publikacja	Powód odrzucenia z podstawowej analizy	Powód odrzucenia z poszerzonej analizy bezpieczeństwa
	tive Functioning in Working Patients With Major Depressive Disorder. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2017;78(1):115-121.	rów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	
66.	McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. <i>Int J Neuropsychopharmacol</i> . 2014;17(10):1557-67.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
67.	McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of vortioxetine on cognitive dysfunction in adult patients with major depressive disorder (MDD). <i>Neuropsychopharmacology</i> 2013;38(SUPPL. 2):S380-S381.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
68.	Nasr S, Popli A, Wendt B, Elmoadawi A; Reddy J, Singh N. First tear comparison of 3 new antidepressants. <i>Biological Psychiatry</i> 2015;77(9, SUPPL. 1):129S-130S.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
69.	NCT00596817. Efficacy of Vortioxetine (Lu Aa21004) in the Prevention of Relapse of Major Depressive Episodes. https://clinicaltrials.gov/show/nct00596817 , ostatni dostęp: 16.10.2018 r.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
70.	NCT00672958. Efficacy and Safety of Vortioxetine (Lu Aa21004) in Treating Adults with Major Depressive Disorder. https://clinicaltrials.gov/show/nct00672958 , ostatni dostęp: 16.10.2018 r.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
71.	NCT01255787. Efficacy and Safety Study of Vortioxetine (Lu Aa21004) for Treatment of Major Depressive Disorder. https://clinicaltrials.gov/show/nct01255787 , ostatni dostęp: 16.10.2018 r.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
72.	NCT01355081. Efficacy Study of Vortioxetine (Lu Aa21004) for Treatment of Major Depressive Disorder. https://clinicaltrials.gov/show/nct01355081 , ostatni dostęp: 16.10.2018 r.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
73.	NCT02279966. Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Dysfunction in Working Patients with Major Depressive Disorder. https://clinicaltrials.gov/show/nct02279966 , ostatni dostęp: 16.10.2018 r.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
74.	NCT02371980. Vortioxetine, 5, 10, and 20 Mg, Relapse Prevention Study in Adults with Major Depressive Disorder. https://clinicaltrials.gov/show/nct02371980 , ostatni dostęp: 16.10.2018 r.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
75.	NCT02389816. A Phase 3 Study of Lu Aa21004 in Patients with Major Depressive Disorder. https://clinicaltrials.gov/show/nct02389816 , ostatni dostęp: 16.10.2018 r.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
76.	NCT02637466. Vortioxetine for Mdd, Cognition, and Systemic Inflammatory Biomarkers. https://clinicaltrials.gov/show/nct02637466 , ostatni dostęp: 16.10.2018 r.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
77.	NCT02919501. Study of the Efficacy and Safety of Initial Administration of 17 Mg Vortioxetine Intravenously with 10 Mg/Day Vortioxetine Orally in Pa-	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze

Np	Publikacja	Powód odrzucenia z podstawowej analizy	Powód odrzucenia z poszerzonej analizy bezpieczeństwa
	tients with Major Depressive Disorder. https://clinicaltrials.gov/show/nct02919501 , ostatni dostęp: 16. 10.2018 r.	rów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	zdefiniowanymi komparatorami.
78.	Nishimura A, Aritomi Y, et al. Randomized, Double-Blind; Placebo-Controlled 8-Week Trial of the Efficacy, Safety, and Tolerability of 5, 10, and 20 Mg/Day Vortioxetine in Adults with Major Depressive Disorder. <i>Psychiatry and Clinical Neurosciences</i> . 2018;72(2): 64-72.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
79.	Peláyo-Terán JM, Martínez-Pérez MM, et al. Safety in the Use of Antidepressants: Vortioxetine-Induce Hyponatremia in a Case Report. <i>Revista de Psiquiatria y Salud Mental</i> . 2017; 10(4): 219-220.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
80.	Plasencia García De Diego BO, Romero Guillena SL, et al. Antidepressant for Major Depressive Disorder. Comparison with Vortioxetine, Agomelatine, Desvenlafaxine and Bupropion Xr. <i>European Psychiatry</i> . 2018;48:S205-S206.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
81.	Romero Guillena SL, Plasencia García De Diego BO, et al. Effectiveness and Tolerability of Vortioxetine for Major Depressive Disorder. <i>European neuropsychopharmacology</i> . 2017;27: 5847-5848.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
82.	Romero Guillena SL, Plasencia García De Diego BO, et al. Efficacy of Vortioxetine in the Treatment of Cognitive Symptoms of Major Depressive Disorder. <i>European Psychiatry</i> . 2018; 48: S206.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
83.	Santamaria O, Romeo SL. Multimodal Antidepressant in Major Depressive Disorder: Use of Vortioxetine in Depressive Outpatients. <i>European Psychiatry</i> . 2018; 48: S279-S280.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio w bieżącym epizodzie przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
84.	Saragussi D, Christensen MC, et al. Long-Term Follow-up on Health-Related Quality of Life in Major Depressive Disorder: A 2-Year European Cohort Study. <i>Neuropsychiatric Disease and Treatment</i> . 2018; 14: 1339-1350.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
85.	Scarpellini P, Cerù A. Switching to Vortioxetine from a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor in Patients with Major Depression in Remission: Focus on Tolerability. <i>European neuropsychopharmacology</i> . 2017;27: S860-S861.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
86.	Smith J, Browning M, Conen S, Smallman R, Buchbjerg J, Larsen KG, Olsen CK, Christensen SR, Dawson GR, Deakin JF, Hawkins P, Morris R, Goodwin G, Hamer CJ. Vortioxetine reduces BOLD signal during performance of the N-back working memory task: a 139 randomized neuroimaging trial in remitted depressed patients and healthy controls. <i>Mol Psychiatry</i> . 2017. doi: 10.1038/mp.2017.104.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
87.	Tomassini L, Perrini F, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Vortioxetine in the Treatment of Mood Disorders. <i>European neuropsychopharmacology</i> . 2017;27: S863-S864.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.
88.	Vieta E, Loft H, et al. Effectiveness of Long-Term Vortioxetine Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. <i>European neuropsychopharmacology</i> . 2017; 7(9): 877-884.	Brak wyników dla wortioksetyny w porównaniu do określonych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.	Brak wyników dla porównania wortioksetyny ze zdefiniowanymi komparatorami.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	depressed patients treated with agomelatine or venlafaxine. <i>Pharmacopsychiatry</i> . 2015;48(2):65-71.	
12.	Chang JS, Ha K, Yoon IY, Yoo CS, Yi SH, Her JY, Ha TH, Park T. Patterns of cardiorespiratory coordination in young women with recurrent major depressive disorder treated with escitalopram or venlafaxine. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i> . 2012;39(1):136-42.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
13.	Day CV, John Rush A, Harris AW, Boyce PM, Rekshan W, Etkin A, DeBattista C, Schatzberg AF, Arnov BA, Williams LM. Impairment and distress patterns distinguishing the melancholic depression subtype: an ISPOD report. <i>J Affect Disord</i> . 2015;174:493-502.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
14.	Effect of Antidepressants on the Treatment for Korean Major Depressive Disorder Patients: https://clinicaltrials.gov/show/study/NCT00926835 , ostatni dostęp: 06.11.2018 r.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
15.	Fabbri C, Crisafulli C, Calati R, Albani D, Fortoni G, Calabrò M, Martínez R, Kasper S, Zohar J, Juven-Wetzler A, Souery D, Montgomery S, Mendlewicz J, Serretti A. Neuroplasticity and second messenger pathways in antidepressant efficacy: 141 randomized 141etics results from a prospective trial investigating treatment resistance. <i>European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience</i> 2017; 1-13.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
16.	Fernández-Miranda JJ, Frías-Ortiz DF et al. Cognitive Performance in Patients with Major Depressive Disorder Treated with Vortioxetine Compared with Escitalopram and Venlafaxine. <i>European Neuropsychopharmacology</i> . 2017;27: S794-S795.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
17.	Forest Laboratories. A Double-Blind, Flexible-Dose Comparison of Escitalopram, Sertraline and Placebo in the Treatment of Major Depressive Disorder. Forest laboratories - clinical study register 2004.	Brak pełnego tekstu publikacji.
18.	Forest Laboratories. A Double-Blind, Randomised, Multicentre, Multinational, Comparative Trial Evaluating the Safety and Efficacy of 8 Weeks Treatment with 10-20 mg Escitalopram (Lu 26-054) per Day and 75-150 mg Venlafaxine XR per Day in Patients With Major Depressive Disorder Treated in General Practice. Forest laboratories - clinical study register 2002.	Brak pełnego tekstu publikacji.
19.	Forest Laboratories. Double-Blind, Fixed-Dose Comparison of the Safety and Efficacy of 20 mg/day Escitalopram and 225 mg/day Venlafaxine XR in the Treatment of Major Depressive Disorder. Forest laboratories - clinical study register 2010.	Brak pełnego tekstu publikacji.
20.	Forest Laboratories. Randomized, Double-Blind Comparison of a Fixed Dose of Escitalopram (10 mg/day) and an Optimal Dosing Regimen of Sertraline (50-200 mg/day) in the Treatment of Major Depressive Disorder (MDD). Forest laboratories - clinical study register 2003.	Brak pełnego tekstu publikacji.
21.	Goldstein-Piekarski A, Schatzberg A, Korgaonkar M, Grieco S, Etkin A, Williams L. Corticotrophin-releasing hormone genotype interacts with pre-treatment anxiety status and amygdala reactivity to predict treatment outcomes in major depressive disorder. <i>Neuropsychopharmacology</i> 2014;39:5249.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
22.	Goldstein-Piekarski AN, Staveland BR, et al. Intrinsic Functional Connectivity Predicts Remission on Antidepressants: A Randomized Controlled Trial to Identify Clinically Applicable Imaging Biomarkers. <i>Translational psychiatry</i> 2018; 8(1).	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
23.	Goldstein-Piekarski AN, Yesavage J, Schatzberg A, Etkin A, O'Hara R, Suppes T, Korgaonkar M, Williams L. Personalizing the treatment of depression: Emotional reactivity and early life stress predict antidepressant outcomes. <i>Biological psychiatry</i> 2015;77(9 Suppl. 1):243S.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
24.	Goodwin GM. Agomelatine: A new insight into antidepressant efficacy. <i>International journal of neuropsychopharmacology</i> 2012;15:251.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
25.	Gordon E, Rush A J; Palmer DM, Braund TA, Rekshan W. Toward an online cognitive and emotional battery to predict treatment remission in depression. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> . 2015;11:517-31	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
26.	Green E, Goldstein-Piekarski AN, et al. Personalizing Antidepressant Choice by Sex, Body Mass Index, and Symptom Profile: An ISPOD Report. <i>Personalized medicine in psychiatry</i> . 2017; 1-2: 65-73.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
27.	Grieve SM, Korgaonkar MS, Etkin A, Harris A, Koslow SH, Wisniewski S, Schatzberg AF, Nemeroff CB, Gordon E, Williams LM. Brain imaging predictors and the international study to predict optimized treatment for depression: study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> . 2013;14:224.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
28.	Grieve SM, Korgaonkar MS, Gordon E, Williams LM, Rush AJ. Prediction of nonremission to antidepressant therapy using diffusion tensor imaging. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2016;77(4):e436-43.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
29.	Gyurak A, Patenaude B, Korgaonkar MS, Grieve SM, Williams LM, Etkin A. Frontoparietal Activation During Response Inhibition Predicts Remission to Antidepressants in Patients With Major Depression. <i>Biol Psychiatry</i> . 2016;79(4):274-81.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
30.	Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, Gaynes BN, Carey TS. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder (Structured abstract). <i>Annals of Internal Medicine</i> 2005;143(6):415-426.	Nie jest to badanie kliniczne, analiza post-hoc.
31.	Jaracz J, Gattner K, et al. Is Venlafaxine More Effective Than Escitalopram and Nortriptyline in the Management of Painful Symptoms in Patients with Major Depression? <i>Pharmacopsychiatry</i> . 2018;51(4): 148-152.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
32.	Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk JG, Montejo AL, Smeraldi E. 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>Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S 2011;111(3):92-4.</i>	Brak pełnego tekstu publikacji.
33.	Kasper S. Unique mechanism of action for escitalopram: Does it hold the promise? <i>International Journal of Psychiatry in Clinical Practice</i> 2004;8(SUPPL. 1):15-18.	Nie jest to badanie kliniczne, analiza post-hoc.
34.	Kennedy S. Symptom relief achieved at every stage of depression treatment. <i>European neuropsychopharmacology</i> 2009;19:S7-19.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
35.	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.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
36.	Kennedy SH. Agomelatine antidepressant: Advantages over sertraline and venlafaxine in "clinical effectiveness". <i>European neuropsychopharmacology</i> 2009;19:S419-S420.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
37.	Kennedy SH. Current treatment options: Relief of symptoms and ultimate recovery. <i>International Journal of Psychiatry in Clinical Practice</i> 2006;10(SUPPL. 1):22-26.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI.
38.	Khan A, Privitera W, Ventura D, Bose A, Wang Q. Double-blind comparison of a fixed dose of escitalopram and an optimal dosing regimen of sertraline in depressed patients. 157 th annual meeting of the 142 nd annual meeting of the International Association of Child and Adolescent Psychiatry; 2004 may 1-6; new 142 nd , NY: NR751.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
39.	Khaustova O. Efficacy and Tolerability of Patients' Treatment with Moderate to Severe Depression with Trazodone in Comparison to Ssri/Snri. <i>European psychiatry. Conference: 26th European Congress of Psychiatry, EPA 2018, France, 48(Supplement 1): S277.</i>	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
40.	Korgaonkar M, Goldstein-Piekarski A, et al. Functional Connectome Networks Underlying Outcomes of Antidepressant Medication in Major Depressive Disorders. <i>Biological Psychiatry</i> . 2017;81(10): S104.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
41.	Korgaonkar MS, Williams LM, Song YJ, Usherwood T, Grieve SM. Diffusion tensor imaging predictors of treatment outcomes in major depressive disorder. <i>Br J Psychiatry</i> . 2014;205(4):321-8.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
42.	Lalit V, Appaya PM, Hegde RP, Mital AK, Mittal S, Nagpal R. Escitalopram Versus Citalopram And Sertraline : A Double-Blind Controlled, Multi-Centric Trial In Indian Patients With Unipolar Major Depression. <i>Indian journal of psychiatry</i> 2004;46(4):333-41.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
43.	Lam R.W, Lönn S.L, Despiégl N. Escitalopram versus SNRIs as second-line treatment. <i>International Journal of Psychiatry in Clinical Practice</i> 2009;13(SUPPL. 1):35-36.	Nie jest to badanie kliniczne, analiza post-hoc.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
44.	Lam RW. Priorities in treating depression only. <i>International Journal of Psychiatry in Clinical Practice</i> 2004;8(SUPPL. 1):25-29.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
45.	Lee BH, Park YM, Lee SH, Shim M. Prediction of long-term treatment response to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) using scalp and source loudness dependence of auditory evoked potentials (LDAEP) analysis in patients with major depressive disorder. <i>Int J Mol Sci</i> . 2015;16(3):6251-65.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
46.	Lemoine P, Guillemainault 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.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
47.	Makhorova IS, Tsygankov BD, Shiryayev OU. Treatment of night eating syndrome in patients with major depressive disorder. <i>European neuropsychopharmacology</i> 2015;25:S390.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
48.	Waller JJ., Broadhouse K, et al. Increased Hippocampal Tail Volume Predicts Depression Status and Remission to Anti-Depressant Medications in Major Depression. <i>Molecular Psychiatry</i> . 2018;23(8): 1737-1744.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
49.	Martinotti G, Sepede G, Gambi F, Di Iorio G, De Berardis D, Di Nicola M, Ciofrj M, Janiri L, Di Giannantonio M. Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: a pilot study. <i>J Clin Psychopharmacol</i> . 2012;32(4):487-91.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
50.	Martinotti G, Sepede G, Nicola M, Iorio G, Gambi F, Riso L. Agomelatine versus venlafaxine in the treatment of anhedonia in major depressive subjects: A pilot study [oral presentation]. <i>European Psychiatry [abstracts of the 20th European Congress of Psychiatry, EPA. 2012 Mar 3-6; Prague Czech Republic]</i> 2012;Suppl: 1:0-35.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
51.	Martinotti G, Tedeschi D, Fiori F, Janiri L, Giannantonio M. Agomelatine vs. venlafaxine in major depression: Focus on anhedonia and tolerability. <i>International journal of neuropsychopharmacology</i> 2012;15:189.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
52.	Matriciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, Scaccianoce S, Panaccione I, Wang L, Ruberto A, Tatarelli R, Nicoletti F, Girardi P, Shelton RC. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. <i>J Psychiatr Res</i> . 2009;43(3):247-54.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
53.	McRae K, Reksan W, Williams LM, Cooper N, Gross JJ. Effects of antidepressant medication on emotion regulation in depressed patients: an iSPOT-D report. <i>J Affect Disord</i> . 2014; 159:127-32.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
54.	Montgomery SA, Andersen HF. Escitalopram versus venlafaxine XR in the treatment of depression. <i>Int Clin Psychopharmacol</i> . 2006;21(5):297-309.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
55.	Montgomery SA, Huusom AK, Bothmer J. A 143randomized study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. <i>Neuropsychobiology</i> . 2004;50(1):57-64.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
56.	Montgomery SA. Major depressive disorders: clinical efficacy and tolerability of agomelatine, a new melatonergic agonist. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2006; 16(SUPPL. 5):S633-S638.	Nie jest to badanie kliniczne, analiza post-hoc.
57.	O'Connell CP, Goldstein-Piekarski AN, et al. Antidepressant Outcomes Predicted by Genetic Variation in Corticotropin-Releasing Hormone Binding Protein. <i>American Journal of Psychiatry</i> . 2018; 175(3): 251-261.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
58.	Qibrich S, Triänker A, Surova G, Gevirtz R, Gordon E, Hegele U, Ams M. CNS- and ANS-arousal predict response to antidepressant medication: Findings from the randomized iSPOT-D study. <i>J Psychiatr Res</i> . 2016;73: 108-15	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
59.	Papakostas GI, Larsen K. Testing anxious depression as a predictor and moderator of symptom improvement in major depressive disorder during treatment with escitalopram. <i>Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci</i> . 2011;261(3): 147-56.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
60.	Saveanu R, Etkin A, Duhemin AM, Goldstein-Piekarski A, Gyurak A, DeBattista C, Schatzberg AF, Sood S, Day CV, Palmer DM, Reksan WR, Gor-	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	don E, Rush AJ, Williams LM. The international Study to Predict Optimized Treatment in Depression (iSPOT-D): outcomes from the acute phase of antidepressant treatment. <i>J Psychiatr Res.</i> 2015;61:1-12.	
61.	Schatzberg AF, DeBattista C, Lazzaroni LC, Etkin A, Murphy GM Jr, Williams LM. ABCB1 Genetic Effects on Antidepressant Outcomes: A Report From the iSPOT-D Trial. <i>Am J Psychiatry.</i> 2015;172(8):751-9.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
62.	Shah A, Rajarshi M. Efficacy and safety of agomelatine with flexible dose (25 mg/day with blinded adjustment at 50 mg) given orally for 8 weeks in Indian outpatients with Major Depressive Disorder A 144 randomized double-blind national multicentric study with parallel groups, versus sertraline (50 mg/day with blinded potential adjustment at 100 mg) [CTRI/2010/091/006081; CL3-20098-074]. <i>Clinical Trials Registry - India</i> 2012;	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
63.	Shilyansky C, Williams L, et al. Effect of Antidepressant Treatment on Cognitive Impairments Associated with Depression: A Randomized Longitudinal Study. <i>Biological psychiatry. Conference: 72nd annual scientific convention and meeting of the society of biological psychiatry, SOBP.</i> 2017. United states 81(10 Supplement 1): S215-S216.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
64.	Shilyansky C, Williams LM, Gyurak A, Harris A, Usherwood T, Etkin A. Effect of antidepressant treatment on cognitive impairments associated with depression: a 144 randomized longitudinal study. <i>Lancet Psychiatry.</i> 2016;3(5):425-35.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
65.	Signorovitch J, Ramakrishnan K, Ben-Hamadi R, Yu AP, Wu EQ, Dworak H, Erder MH. Remission of major depressive disorder without adverse events: a comparison of escitalopram versus serotonin norepinephrine reuptake inhibitors. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2011;27(6):1089-96.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
66.	Sit DK, Perel JM, Helsel JC, Wisner KL. Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum. <i>J Clin Psychiatry.</i> 2008;69(4):652-8.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
67.	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;46:31-2.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
68.	Stein DJ, Lopez AG. Effects of escitalopram on sleep problems in patients with major depression or generalized anxiety disorder. <i>Adv Ther.</i> 2011;28(11):1021-37.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
69.	Stein DJ, Picarel-Bianchet F, Kennedy SH. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine for anxiety symptoms in major depression. <i>Hum Psychopharmacol.</i> 2013;28(2):151-9.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
70.	Tadić A, Wachtlin D, Berger M, Braus DF, van Calker D, Dahmen N, Dreimüller N, Engel A, Gorbulev S, Helmreich I, Kaiser AK, Krönfeld K, Schlicht KF, Tüscher O, Wagner S, Hiemke C, Lieb K. Randomized controlled study of early medication change for non-improvers to antidepressant therapy in major depression – The EMC trial. <i>Eur Neuropsychopharmacol.</i> 2016;26(4):705-16.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
71.	Vahia V. Efficacy and safety of agomelatine with flexible dose (25 mg/day with blinded adjustment at 50 mg) given orally for 8 weeks in Indian outpatients with Major Depressive Disorder A 144 randomized double-blind national multicentric study with parallel groups, versus sertraline (50 mg/day with blinded potential adjustment at 100 mg). <i>EJ clinical trials register</i> 2010.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
72.	Van Der Vinne N, Ains M, et al. Temporal Development of Depression Biomarkers from the Ispot-D Study: State or Trait. <i>Biological Psychiatry.</i> 2018;83(9): S55-S56.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
73.	van Dinteren R, Ains M, Kenemans L, Jongma ML, Kessels RP, Fitzgerald P, Fallahpour K, DeBattista C, Gordon E, Williams LM. Utility of event-related potentials in predicting antidepressant treatment response: An iSPOT-D report. <i>Eur Neuropsychopharmacol.</i> 2015;25(11):1981-90.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
74.	Ventura D, Armstrong EP, Skrepnek GH, Haim Erder M. Escitalopram versus sertraline in the treatment of major depressive disorder: a randomized clinical trial. <i>Current medical research and opinion</i> 2007;23(2):245-250.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
75.	Wade AG, Kilts CD, Schlaepfer TE. Baseline severity of depression predicts antidepressant drug response. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2008;18(54):S294.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
76.	Williams L, Korgaonkar M, Etkin SGA. Amygdala activation to emotion stimuli as a predictor of treatment outcomes in major depressive disorder: The international study to predict optimized treatment in depression (ISPOT-d). <i>Neuropsychopharmacology</i> 2013;38:S217-S218.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
77.	Williams L, Korgaonkar M, Song YJ, Eagles S, Harris A, Kostow S, Grieve S, Etkin A. Imaging emotion circuits to predict treatment outcomes in major depressive disorder: The international study to predict optimized treatment in depression. <i>Neuropsychopharmacology</i> 2012;38:S301-S302.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
78.	Williams L, McRae K, Rekshan W, Gross J. Effects of antidepressant medication on emotion regulation in major depressive disorder: An ispot-d report. <i>Neuropsychopharmacology</i> 2013;38:S391.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
79.	Williams L. Cxh Genotypes Moderate Neural Circuits, Cognitive Emotional Function and Response to Antidepressants. <i>Psychoneuroendocrinology. Conference: 46th Annual Conference of the International Society of Psychoneuroendocrinology. United states</i> 2016;71(Supplement 1): 10.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
80.	Williams L. Imaging Emotion Circuits as Predictors of Treatment Outcomes in the Ispot-D Study of Major Depression. <i>Biological psychiatry</i> . 2013;73(9 SUPPL. 1): 139S.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
81.	Williams L. International study to predict optimized treatment for depression (ISPOT-D), a randomized clinical trial: Rationale and protocol. <i>Neuropsychopharmacology</i> 2011;36(SUPPL. 1):S3.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
82.	Williams LM, DeBattista C, Duchemin AM, Schatzberg AF, Nemeroff CB. Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression. <i>Trans Psychiatry</i> . 2016;6:e799.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
83.	Williams LM, Korgaonkar MS, Song YC, Paton R, Eagles S, Goldstein-Piekarski A, Grieve SM, Harris AW, Usherwood T, Etkin A. Amygdala Reactivity to Emotional Faces in the Prediction of General and Medication-Specific Responses to Antidepressant Treatment in the Randomized ISPOT-D Trial. <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2015;40(10):2398-408.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
84.	Williams LM, Rush AJ, Kostow SH, Wisniewski SR, Cooper NJ, Nemeroff CB, Schatzberg AF, Gordon E. International Study to Predict Optimized Treatment for Depression (ISPOT-D), a randomized clinical trial: rationale and protocol. <i>Trials</i> . 2011;12:4.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
85.	Williams LM. RS110402 variation mediates neural activation to emotional faces and response to treatment. <i>Biological psychiatry</i> 2015;77(9 Suppl. 1):155S-156S.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
86.	Woo YS, Mochtyre RS, et al. Paroxetine Versus Venlafaxine and Escitalopram in Korean Patients with Major Depressive Disorder: A Randomized, Rater-Blinded, Six-Week Study. <i>Clinical psychopharmacology and neuroscience</i> . 2017; 15(4): 391-401.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.

Tab. 93. Publikacje wykluczone z przeglądu badań dla komparatorów – etap II.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Akkaya C, Kirli S, Eker SS, Cangur S, Canbazoglu M, Sarandol A. Comparison of the Efficacy and Safety of Sertraline, Reboxetine, and Venlafaxine in Patients with Major Depressive Disorder: A Pooled Analysis of Four Randomized, Open-Label Trials. <i>Klinik Psikiyatri</i> 2010;20(4):274-287.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
2.	Amow BA, Blasey C, Williams LM, Palmer DM, Rekshan W, Schatzberg AF, Etkin A, Kulkarni J, Luther JF, Rush AJ. Depression Subtypes in Predicting Antidepressant Response: A Report From the ISPOT-D Trial. <i>Am J Psychiatry</i> . 2015; 172(8):743-50.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
3.	Ams M, Bruder G, Hegerl U, Spoerner C, Palmer DM, Etkin A, Fallahpour K, Gatt JM, Hirshberg L, Gordon E. EEG alpha asymmetry as a gender-spe-	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	cific predictor of outcome to acute treatment with different antidepressant medications in the randomized ISPOD-D study. <i>Clin Neurophysiol</i> . 2016;127(1):1909-19.	
4.	Ams M, Etkin A, Hegele U, Williams LM, DeBattista C, Palmer DM, Fitzgerald PB, Harris A, deBeuss R, Gordon E. Frontal and rostral anterior cingulate (rACC) theta EEG in depression: implications for treatment outcome? <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> . 2015;25(8):1190-200.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
5.	Ams M, Gordon E, Boutros NN. EEG Abnormalities Are Associated With Poorer Depressive Symptom Outcomes With Escitalopram and Venlafaxine-XR, but Not Sertraline: Results From the Multicenter Randomized ISPOD-D Study. <i>Clin EEG Neurosci</i> . 2017;48(1):33-40.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
6.	Baldomero EB, Ubago JG, Ceróos CL, Ruiloba JV, Calvo OG, López RP. Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure: ARGOS study. <i>Depress Anxiety</i> . 2005;22(2):68-76.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
7.	Banach E, Szczepankiewicz A, Leszczyńska-Rodziejewicz A, Pawlak J, Dmitrzak-Węglarz M, Zaremba D, Tiwarowska-Hauser J. Venlafaxine and Sertraline Does Not Affect the Expression of Genes Regulating Stress Response in Female MDD Patients. <i>Psychiatr Pol</i> . 2017 Dec 30; 51(6): 1029-1038.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
8.	Behnke K, Sogaard J, Koskinen T, Mehtonen OP, Roponen P. Randomized, Double-Blind Comparison of Venlafaxine and Sertraline for Major Depression. <i>XXIst Collegium Internationale Neuro Psychopharmacologicum</i> , Glasgow, Scotland. 12 th 16 th July	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
9.	Bragin V, Chemodanova M, Dzhararova N, Bragin I, Czemiawski JL, Aliev G. Integrated treatment approach improves cognitive function in demented and clinically depressed patients. <i>Am J Alzheimers Dis Other Demen</i> . 2005;20(1):21-6.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
10.	Budli M, Omerlato Melter C, Caldiroli A, Altamura AC. Are antidepressants equally effective in the long-term treatment of major depressive disorder? <i>Hum Psychopharmacol</i> . 2015;30(1):21-7.	Nie jest to badanie kliniczne, analiza post-hoc.
11.	Chen ZM, Zhang JH, Li ZW, Zhang HM. Venlafaxine vs imipramine, sertraline in treating depression. <i>Chinese journal of new drugs and clinical remedies</i> . 2001;20(2):109-111.	Brak pełnego tekstu publikacji.
12.	D'Souza R, Aytetik S, George T, Uguz S, Martin A, Lam B. Comparative Efficacy of Sertraline and Venlafaxine Extended Release in MDD. 157 th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2004 may 1-6; NY Nr716.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
13.	Day CV, John Rush A, Harris A W, Boyce PM, Rekshan W, Etkin A, DeBattista C, Schatzberg AF, Arnow BA, Williams LM. Impairment and distress patterns distinguishing the melancholic depression subtype: an ISPOD-D report. <i>J Affect Disord</i> . 2015; 174:493-502.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
14.	Eriksson S; Behnke K, Sogaard J, Ostergaard P, Koskinen T, Mehtonen OP, Roponen P. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline for major depression. 11 th European College of Neuropsychopharmacology Congress. Paris, France. 31 st October; 2007.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
15.	Etkin A, Patenaude B, Song YJ, Usherwood T, Rekshan W, Schatzberg AF, Rush AJ, Williams LM. A cognitive-emotional biomarker for predicting remission with antidepressant medications: a report from the ISPOD-D trial. <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2015;40(6):1332-42.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
16.	George T, Uguz S, D'Souza R, Sir A, Malouf E, Burt T. Comparative Efficacy of Sertraline Versus Venlafaxine Extended Release in Severe Depression. 157 th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2004 may 1-6; NY Nr726.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
17.	Goldstein A, Korgaonkar M.S, Green E, Suppes T, Schatzberg A, Hastie T, Nemeroff C, Williams L. Human Amygdala Engagement Moderated by Early Life Stress Exposure Is a Biobehavioral Target for Predicting Recovery on Antidepressants. <i>Neuropsychopharmacology</i> 2016;41:S373.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
18.	Goldstein-Piekarski A; Schatzberg A, Korgaonkar M, Grieve S, Etkin A; Williams L. Corticotrophin-releasing Hormone Genotype Interacts with Pre-treatment Anxiety Status and Amygdala Reactivity to Predict Treatment Outcomes in Major Depressive Disorder. <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2014;39:S249	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
19.	Goldstein-Piekarski AN, Staveland BR, et al. Intrinsic Functional Connectivity Predicts Remission on Antidepressants: A Randomized Controlled Trial to Identify Clinically Applicable Imaging Biomarkers. <i>Translational Psychiatry</i> . 2018; 8(1).	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
20.	Goldstein-Piekarski AN, Yesavage J, Schatzberg A, Etkin A, O'hara R, Suppes T, Korgaonkar M, Williams L. Personalizing the Treatment of Depression: Emotional Reactivity and Early Life Stress Predict Antidepressant Outcomes. <i>Biological Psychiatry</i> . 2015;77:243S.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
21.	Gordon E, Rush A J; Palmer DM, Braund TA, Rekshan W. Toward an online cognitive and emotional battery to predict treatment remission in depression. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> . 2015; 11:517-31.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
22.	Green E, Goldstein-Piekarski AN, et al. Personalizing Antidepressant Choice by Sex, Body Mass Index, and Symptom Profile: An Ispot-D Report. <i>Personalized Medicine in Psychiatry</i> . 2017; 1-2: 65-73.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
23.	Grieve SM, Korgaonkar MS, Etkin A, Harris A, Koslow SH, Wisniewski S, Schatzberg AF, Nemeroff CB, Gordon E, Williams LM. Brain imaging predictors and the international study to predict optimized treatment for depression: study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> . 2013; 14:224.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
24.	Grieve SM, Korgaonkar MS, Gordon E, Williams LM, Rush AJ. Prediction of nonremission to antidepressant therapy using diffusion tensor imaging. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2016; 77(4):e436-43.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
25.	Gyurak A, Patenaude B, Korgaonkar MS, Grieve SM, Williams LM, Etkin A. Frontoparietal Activation During Response Inhibition Predicts Remission to Antidepressants in Patients With Major Depression. <i>Biol Psychiatry</i> . 2016;79(4):274-81.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
26.	Hausmann R. Comparison of sertraline with venlafaxine for the treatment of major depression. <i>Fortschritte der neurologie-psychiatrie</i> 2007;75(4):195.	Brak pełnego tekstu publikacji.
27.	Huang WL, Liao SC, Kuo TB, Chang LR, Chen TT, Chen IM, Yang CC. The Effects of Antidepressants and Quetiapine on Heart Rate Variability. <i>Pharmacopsychiatry</i> . 2016;49(5): 191-198.	Nie jest to badanie kliniczne, analiza post-hoc.
28.	Katz IR, Ostin DW, et al. Rct of Venlafaxine Versus Sertraline for Depressed Nursing Home Residents. 155 th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2002 may 18-23; PA Nr137.	Brak pełnego tekstu publikacji.
29.	Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE, Baochiuchi JR, Bagby RM. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2000 Apr; 61(4):276-81.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
30.	Korgaonkar M, Goldstein-Piekarski A, et al. Functional Connectome Networks Underlying Outcomes of Antidepressant Medication in Major Depressive Disorders. Functional Connectome Networks Underlying Outcomes of Antidepressant Medication in Major Depressive Disorders. <i>Biological Psychiatry</i> . 2017; 81(10): S104.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
31.	Korgaonkar MS, Rekshan W, Gordon E, Rush AJ, Williams LM, Blasey C, Grieve SM. Magnetic Resonance Imaging Measures of Brain Structure to Predict Antidepressant Treatment Outcome in Major Depressive Disorder. <i>EbioMedicine</i> . 2014;2(1):37-45.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
32.	Korgaonkar MS, Williams LM, Song YJ, Usherwood T, Grieve SM. Diffusion tensor imaging predictors of treatment outcomes in major depressive disorder. <i>Br J Psychiatry</i> . 2014; 205(4):321-8.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
33.	Leelahanaj T. Switching to Sertraline or Venlafaxine after Failure of SsrIs Treatment in Major Depressive Disorder: An Economic Evaluation of the Star*D Trial (Provisional Abstract). <i>Journal of the Medical Association of Thailand</i> . 2012;S29-S37	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
34.	Luo LL, Chen X, Chai Y, Li JH, Zhang M, Zhang JN. A distinct pattern of memory and attention deficiency in patients with depression. <i>Chin Med J (Engl)</i> . 2013; 126(6): 1144-9.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
35.	Matriciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, Scaccianoce S, Panaccione I, Wang L, Ruberto A, Tatarelli R, Nicoletti F, Girardi P, Shelton RC. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	(MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. <i>J Psychiatr Res.</i> 2009;43(3):247-54.	
36.	McRae K, Rekshan W, Williams LM, Cooper N, Gross JJ. Effects of antidepressant medication on emotion regulation in depressed patients: an iSPOT-D report. <i>J Affect Disord.</i> 2014; 159:127-32.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
37.	Mehtonen OP, Søgaard J, Roponen P, Behrke K. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. Venlafaxine 631 Study Group. <i>J Clin Psychiatry.</i> 2000;61(2):95-100.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
38.	McKhber N, Abdollahian E, Soltanifar A, Samadi R, Saghebi A, Haghghi MB, Azarpazhooch A. Comparison of sertraline, venlafaxine and desipramine effects on depression, cognition and the daily living activities in Alzheimer patients. <i>Pharmacopsychiatry.</i> 2014;47(4-5): 131-40.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
39.	NCT00001483. Acute Effectiveness of Additional Drugs to the Standard Treatment of Depression. https://clinicaltrials.gov/show/nct00001483 .	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
40.	NCT00437827. Reeg Guided Pharmacotherapy of Subjects with Depression Treatment Failure. https://clinicaltrials.gov/show/nct00437827 .	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
41.	NCT00644982. A Comparison of Sertraline Versus Venlafaxine Xr in the Treatment of Major Depression. https://clinicaltrials.gov/show/nct00644982 .	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
42.	O'Connell CP, Goldstein-Piekarski AN, et al. Antidepressant Outcomes Predicted by Genetic Variation in Corticotropin-Releasing Hormone Binding Protein. <i>American Journal of Psychiatry.</i> 2018; 175(3): 251-261.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
43.	Clbrich S, Tränkner A, Surova G, Gevirtz R, Gordon E, Hegerl U, Aims M. CNS- and ANS-arousal predict response to antidepressant medication: Findings from the randomized iSPOT-D study. <i>J Psychiatr Res.</i> 2016;73: 108-15.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
44.	Ögüner Eker Ö, Özsoy S, Eker B, Doğan H. Metabolic Effects of Antidepressant Treatment. <i>Noir Psikiyatr Ars.</i> 2017; 54(1):49-56.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
45.	Ostin DW, Ten Have TR, Streim JE, Datto CJ, Weintraub D, DiFilippo S, Katz IR. Probing the safety of medications in the frail elderly: evidence from a randomized clinical trial of sertraline and venlafaxine in depressed nursing home residents. <i>J Clin Psychiatry.</i> 2003;64(8):875-82.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
46.	Özsoy S, Ögüner Eker O, Abdulrezzak U. The Effects of Antidepressants on Neuropeptide Y in Patients with Depression and Anxiety. <i>Pharmacopsychiatry.</i> 2016;49(1):26-31.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
47.	Pfizer. A Multicenter Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study of Sertraline Versus Venlafaxine Xr in the Acute Treatment of Outpatients with Major Depressive Disorder. 2004.	Brak pełnego tekstu publikacji.
48.	Pomerantz JM. Treating Major Depression to Remission: Early Results from Star*D. <i>Drug Benefit Trends</i> 18(6): 360-361.	Brak pełnego tekstu publikacji.
49.	Post RM, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Rush AJ, Keck PE Jr, McElroy SL, Denicoff KD, Leverich GS, Kupka R, Nolen WA. Rate of switch in bipolar patients prospectively treated with second-generation antidepressants as augmentation to mood stabilizers. <i>Bipolar Disord.</i> 2001;3(5):259-65.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
50.	Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW, Suppes T, McElroy S, Keck PE, Denicoff KD, Grunze H, Walden J, Kitchen CM, Mintz J. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. <i>Br J Psychiatry.</i> 2006; 189:124-31.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
51.	Saveanu R, Etkin A, Duchemin AM, Goldstein-Piekarski A, Gyurak A, DeBattista C, Schatzberg AF, Sood S, Day CV, Palmer DM, Rekshan WR, Gordon E, Rush AJ, Williams LW. The international Study to Predict Optimized Treatment in Depression (iSPOT-D): outcomes from the acute phase of antidepressant treatment. <i>J Psychiatr Res.</i> 2015;61: 1-12.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
52.	Schatzberg AF, DeBattista C, Lazzaroni LC, Etkin A, Murphy GM Jr, Williams LM. ABCB1 Genetic Effects on Antidepressant Outcomes: A Report From the ISPO-D Trial. <i>Am J Psychiatry</i> . 2015;172(8):751-9.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
53.	Schneider LS. Venlafaxine offers no benefit over sertraline and is less well tolerated in depressed nursing home residents. <i>Evid Based Ment Health</i> . 2004;7(2):47.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
54.	Shelton RC, Haman K, Kiev A, Rapaport MH, Hirschfeld RMA, Zajecka JM, Lydiard B. Sertraline Versus Venlafaxine Extended Release in Depressed Outpatients. 157 th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2004 may 1-6; NY Nr380.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
55.	Shelton RC, Haman KL, Rapaport MH, Kiev A, Smith WT, Hirschfeld RM, Lydiard RB, Zajecka JM, Dunner DL. A randomized, double-blind, active-control study of sertraline versus venlafaxine XR in major depressive disorder. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2006;67(11):1674-81.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
56.	Shilyansky C, Williams L, et al. Effect of Antidepressant Treatment on Cognitive Impairments Associated with Depression: A Randomized Longitudinal Study. <i>Biological Psychiatry</i> . 2017;81(10):S215-S216.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI.
57.	Sir A, D'Souza RF, Uguz S, George T, Md Iroy FG, Lam B. Tolerability and Discontinuation Effects for Sertraline Versus Venlafaxine Extended Release in Depression. 157 th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2004 may 1-6; NY Nr720.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
58.	Sir A, D'Souza RF, Uguz S, George T, Vahip S, Hopwood M, Martin AJ, Lam W, Burt T. Randomized trial of sertraline versus venlafaxine XR in major depression: efficacy and discontinuation symptoms. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2005;66(10):1312-20.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
59.	Thase ME, Ninan PT, Musgnung JJ, Trivedi MH. Remission with venlafaxine extended release or selective serotonin reuptake inhibitors in depressed patients: a randomized, open-label study. <i>Prim Care Companion CNS Disord</i> . 2011;13(1).	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
60.	Van Der Vliet N, Ams M, et al. Temporal Development of Depression Biomarkers from the Ispot-D Study: State or Trait. <i>Biological Psychiatry</i> . 2018;83(9):S55-S56.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
61.	van Dinteren R, Ams M, Kenemans L, Jongma ML, Kessels RP, Fitzgerald P, Fallahpour K, DeBattista C, Gordon E, Williams LM. Utility of event-related potentials in predicting antidepressant treatment response: An ISPO-D report. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> . 2015;25(11):1981-90.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
62.	Vandeikooij JD, Kennedy SH, Bagby RM. Antidepressant side effects in depression patients treated in a naturalistic setting: a study of bupropion, moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. <i>Can J Psychiatry</i> . 2002;47(2):174-80.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
63.	Voineskos AN, Wilson AA, Boovariwala A, Sagrati S, Houle S, Rusjan P, Sokolov S, Spencer EP, Ginovart N, Meyer JH. Serotonin transporter occupancy of high-dose selective serotonin reuptake inhibitors during major depressive disorder measured with [11C]DASB positron emission tomography. <i>Psychopharmacology (Berl)</i> . 2007;193(4):539-45.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
64.	Williams L, Korgaonkar M, Grieve S, Etkin A. Amygdala Activation to Emotion Stimuli as a Predictor of Treatment Outcomes in Major Depressive Disorder: The International Study to Predict Optimized Treatment in Depression (ISPO-D). <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2013;38:S217.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
65.	Williams L, Korgaonkar M, Song YJ, Eagles S, Harris A, Koslow S, Grieve S, Etkin A. Imaging Emotion Circuits to Predict Treatment Outcomes in Major Depressive Disorder: The International Study to Predict Optimized Treatment in Depression. <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2012;38:S301-S302.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
66.	Williams L, McRae K, Rekshan W, Gross J. Effects of Antidepressant Medication on Emotion Regulation in Major Depressive Disorder: An ISPO-D Report. <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2013;38:S391.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
67.	Williams L. Cxh Genotypes Moderate Neural Circuits, Cognitive Emotional Function and Response to Antidepressants. <i>Psychoneuroendocrinology</i> . 2016;71:10.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
68.	Williams L. Imaging Emotion Circuits as Predictors of Treatment Outcomes in the Ispot-D Study of Major Depression. <i>Biological psychiatry</i> . 2013;73(9 SUPPL. 1):139S.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
69.	Williams L. International Study to Predict Optimized Treatment for Depression (iSpot-D); a Randomized Clinical Trial: Rationale and Protocol. <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2011;36:S3.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
70.	Williams LM, DeBattista C, Duchemin AM, Schatzberg AF, Nemeroff CB. Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression. <i>Transl Psychiatry</i> . 2016;6:e799.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
71.	Williams LM, Korgaonkar MS, Song YC, Paton R, Eagles S, Goldstein-Piekarski A, Griewe SM, Harris AW, Usherwood T, Etkin A. Amygdala Reactivity to Emotional Faces in the Prediction of General and Medication-Specific Responses to Antidepressant Treatment in the Randomized iSPOT-D Trial. <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2015;40(10):2398-408.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
72.	Williams LM, Rush AJ, Koslow SH, Wisniewski SR, Cooper NJ, Nemeroff CB, Schatzberg AF, Gordon E. International Study to Predict Optimized Treatment for Depression (iSPOT-D), a randomized clinical trial: rationale and protocol. <i>Trials</i> . 2011;12:4.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
73.	Williams LM. Rs110402 Variation Mediates Neural Activation to Emotional Faces and Response to Treatment. <i>Biological Psychiatry</i> 2015;77:155s-156s	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.
74.	Wise TN, Sheridan MJ. Venlafaxine versus sertraline for major depressive disorder. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2000;61(11):873-4.	Brak wyników dla określonych porównań w leczeniu pacjentów z MDD, którzy uprzednio przyjmowali leki z grupy SSRI lub SNRI.

18 Aneks 3. Klasyfikacja doniesień naukowych

W-Tab. 94. przedstawiono klasyfikację doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

Tab. 94. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów.

19 Aneks 4. Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa

UPRL

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Brintellix®.

EMA

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym Brintellixu® są nudności (obserwowane u 1 na 10 pacjentów), które występują częściej u kobiet niż u mężczyzn. Większość działań niepożądanych ma charakter łagodny do umiarkowanego, zwykle są krótkotrwałe, natomiast występują w ciągu pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia. Brintellix® powinien być używany z ostrożnością, czasem w zwiększonej dawce u pacjentów przyjmujących inne leki. Brintellix® nie powinien być stosowany łącznie z lekami typu MAOI lub typu selektywnych inhibitorów monoaminooksydazy A [EMA].

EudraVigilance

Baza dostarcza danych dotyczących 2135 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane z zastosowaniem leku Brintellix® do listopada 2018 r. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi przez Europejską Agencję Leków były zaburzenia psychiatryczne (730 przypadków), często również raportowano zaburzenia układu nerwowego (575 przypadków), zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (489 przypadków) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (465 przypadków).

FDA / MedWatch

Baza MedWatch zgłasza jedynie możliwość pomyłki w przepisywaniu leków Brintellix i Brintinta [FDA 2015], co skutkuje zmianą nazwy leku na Trintellix [FDA 2016].

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) / Uppsala Monitoring Centre

Na stronie Uppsala Monitoring Centre nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących leku Brintellix®.

DrugLib

Na stronie DrugLib nie odnaleziono komunikatów dotyczących leku Brintellix®.

20Aneks 5. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR

Poniżej przedstawiono przetłumaczony na język polski kwestionariusz oceny wg skali AMSTAR. Na poniższe pytania obowiązują cztery możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Nie”, „Nie można odpowiedzieć” oraz „Nie dotyczy”. Wg strony internetowej, na której opisano skalę, za odpowiedź „Tak” badaniu przyznawany jest 1 punkt, za pozostałe odpowiedzi – 0. Wg przyjętych w literaturze kryteriów oceny, wynik < 5 oznacza przegląd o niskiej jakości, ≥ 5 , < 9 – przegląd o umiarkowanej jakości, natomiast ≥ 9 – przegląd o wysokiej jakości [Deeks 2003].

1. Czy badanie zaprojektowano a priori?

Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu.

Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje dotyczące wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.

2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?

Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinno się doprowadzić do uzyskania konsensusu.

Uwaga: 2 osoby prowadzą selekcję badań, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych, lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.

3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?

Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objętego wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam gdzie to możliwe powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej.

Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej dwa źródła danych oraz zastosowano strategię uzupełniającą, należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako dwa źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).

4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?

Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itd.

Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane

są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.

5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?

Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku, gdy podany został elektroniczny odnośnik do listy, który nie działa, należy zaznaczyć odpowiedź ‘nie’.

6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?

Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli; przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń).

Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.

7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?

Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. *checklist*), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itd. lub opis elementów jakościowych, z wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).

8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?

Uwaga: np.: „wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.

9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?

W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności χ^2). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model efektów losowych.

Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.

10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. *publication bias*)?

Ocena tendencyjności publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena).

Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano,

że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.

11. Czy uwzględniono konflikt interesów?

Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach.

Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.

21 Aneks 6. Szczegółowa ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania

Poniżej zamieszczono szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania (por. Tab. 95).

Tab. 95. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR.

Pytanie	Odpowiedź		
	Brignone 2016	Evans 2016	Sowa-Kućma 2017
Pytanie 1	NIE	NIE	NIE
Pytanie 2	TAK	TAK	NIE
Pytanie 3	NIE	TAK	NIE
Pytanie 4	TAK	TAK	NIE
Pytanie 5	NIE	NIE	NIE
Pytanie 6	NIE	TAK	NIE
Pytanie 7	TAK	NIE	NIE
Pytanie 8	TAK	NIE	NIE
Pytanie 9	NIE DOTYCZY	TAK	NIE DOTYCZY
Pytanie 10	NIE	TAK	NIE
Pytanie 11	NIE	NIE	NIE
Podsumowanie wyników	niska jakość (4)	umiarkowana jakość (6)	niska jakość (0)

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” - należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” - należy wybrać gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania, lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.

Interpretacja wyniku: <5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.

22Aneks 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane

Randomizacja

- właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

Ukrycie kodu randomizacji

- poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie badaczy i pacjentów

- badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat zaślepienia – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie oceny efektów

- opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

Niekompletne dane zaadresowane

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego
- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

Selektywne raportowanie

- opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego

- niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Ogólna jakość

- niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznane ryzyko błędu
- wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu

Opracowano na podstawie: Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

23Aneks 8. Skale i kwestionariusze uwzględnione w raporcie

23.1 Skala DFFS

Skala Depresji i Funkcjonowania w Rodzinie (DFFS, ang. *Depression and Family Functioning Scale*) jest wykorzystywana przez lekarzy, którzy przeprowadzają wywiad z pacjentem oraz partnerem pacjenta. Wyższy wynik w skali DFFS wskazuje na gorsze funkcjonowanie w rodzinie.

W skali DFFS ocenianych jest siedem domen (tłumaczenie własne, [DiBeretti 2012]) – skala może być dodatkowo modyfikowana:

1. Komunikacja:
 - a. częstość komunikacji,
 - b. unikanie komunikacji,
 - c. unikanie pewnych tematów;
 2. Konfliktowość/ rozwiązywanie konfliktów/ stres:
 - a. częstość kłótni,
 - b. częstość konieczności interwencji partnera w kłótnie rodzinne,
 - c. zdolności rozwiązywania niezgodności/ sporów,
 - d. negatywne uczucia partnera;
 3. Funkcjonowanie w rodzinie:
 - a. unikanie spędzania razem czasu,
 - b. unikanie spędzania czasu z innymi członkami rodziny,
 - c. unikanie aktywności rodzinnych,
 - d. częstość spędzania samotnie czasu;
 4. Niezgodność w rodzinie:
 - a. częstość wycofywania się pacjenta (chęć bycia samemu),
 - b. częstość wycofywania się pacjenta ze względu na depresję,
 - c. częstość irytowania się, niecierpliwości, gniewu pacjenta,
 - d. częstość irytowania się, niecierpliwości, gniewu wywołanych depresją;
 5. Jakość więzi/satysfakcji ze związku:
 - a. częstość uczucia związania jako para,
 - b. wpływ depresji na intymność,
 - c. wpływ depresji na aktywność seksualną,
-

- d. wpływ leków na aktywność seksualną,
 - e. myśli partnera o zakończeniu związku;
6. Bycie razem:
- a. częstość spędzania razem czasu jako para,
 - b. częstość robienia śmiesznych rzeczy jako para,
 - c. przyjemność ze spędzania razem czasu.
7. Spełnianie ról:
- a. wpływ depresji na wypełnianie obowiązków domowych,
 - b. konieczność wypełniania dodatkowych obowiązków domowych przez partnera,
 - c. wpływ depresji na pracę partnera.

Skalę DFFS (ang. *Depression and Family Functioning Scale*) opisano szczegółowo w niniejszych publikacjach: DiBenedetti 2012 i Lacon 2011.

23.2 Kwestionariusz WLQ

Kwestionariusz Ograniczeń w Pracy (ang. *Work Limitations Questionnaire*) Respondenci przeszeni są w nim o podanie dolegliwości i objawów, których doświadczają, a które wymagają przyjmowania leków lub wizyty u lekarza, i określenia ich wpływu na takie aspekty pracy, jak zarządzanie czasem, aktywność umysłowa, relacje interpersonalne czy praca w ogóle. Odpowiedzi udzielane są w pięciostopniowej skali od 100% (wpływa cały czas) do 0% (nigdy).

23.3 EuroQol-5D

Kwestionariusz EuroQol-5D (ang. *The EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire*) jest złożony z dwóch części.

W pierwszej części EQ-VAS pacjent ocenia stan swojego zdrowia przy pomocy skali wizualnej (VAS, ang. *visual analogue scale*) od 0 do 100, gdzie „0” oznacza najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a „100” oznacza pełnię zdrowia.

Druga część kwestionariusza, EQ-5D ma charakter opisowy i składa się z 5 elementów, tj. poruszanie się, samodzielność, wykonywanie codziennych czynności (nauka, praca, zajęcia domowe, życie rodzinne i in.), uczucie bólu i dyskomfortu, niepokój i depresja. Każdy z elementów oceniany jest od 1 do 3, gdzie „1” oznacza, że pacjent nie ma problemów z wykonywaniem danej czynności, „3” oznacza brak zdolności jej wykonania, a wynik końcowy przedstawia się jako szereg 5 cyfr (poszczególnych ocen nie sumuje się).

Opracowano na podstawie informacji zawartych na stronie internetowej: <http://www.euroqol.org/>.

23.4 Testy stosowane w ocenie funkcji poznawczych

23.5 Skala oceny depresji Hamiltona (HAM-D)

Skala oceny depresji Hamiltona (HAM-D, ang. *The Hamilton Rating Scale for Depression*) służy do oceny zaburzeń depresyjnych w psychiatrii ogólnej [Hamilton 1996]. Pierwotna wersja skali składa się z 17 punktów, jednak często stosowane są wersje 21- i 24-punktowe. 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.

Kwestionariusz oceny nasilenia depresji Hamiltona (skala HAM-D17)

1. Nastroj 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 uśnięcia
 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 = Nieznaczące
 - 2 = Wyraźne spowolnienie
 - 3 = Na skutek zahamowania - trudności w przeprowadzeniu badania
 - 4 = Ostupienie
 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, wyrywanie 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, palpitacje, 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 itd.

2 = Brak krytycyzmu.

23.6 Skala SDS

Skala ogólnej sprawności życiowej (ang. *The Sheehan Disability Scale*) 3-punktowa skala samoceny określająca stopień sprawności w pełnieniu ról w rodzinie, pracy oraz relacjach społecznych [Skala Sheehan]. Pacjenci oceniają wpływ choroby na trzy dziedziny życia na 10-stopniowej skali, w której 0 oznacza brak wpływu na daną aktywność, natomiast 10 – objawy w ogromnym stopniu zaburzają funkcjonowanie w danej dziedzinie życia.

Pacjent ocenia wpływ choroby na 3 aspekty życia [Skala Sheehan]:

Praca/nauka – objawy choroby zakłóciły Pana/i pracę/naukę w szkole:

- Wcale 0 pkt
- Umiarkowanie 1 pkt 2 pkt 3 pkt
- Średnio 4 pkt 5 pkt 6 pkt
- Znacznie 7 pkt 8 pkt 9 pkt
- W ogromnym stopniu 10 pkt

Życie towarzyskie – objawy choroby zakłóciły Pana/i życie towarzyskie/zajęcia wykonywane w czasie wolnym:

- Wcale 0 pkt
- Umiarkowanie 1 pkt 2 pkt 3 pkt
- Średnio 4 pkt 5 pkt 6 pkt
- Znacznie 7 pkt 8 pkt 9 pkt
- W ogromnym stopniu 10 pkt

Życie rodzinne/obowiązki domowe – objawy choroby zakłóciły Pana/i życie rodzinne/obowiązki domowe:

- | | | | |
|----------------------|--------|-------|-------|
| • Wcale | 0 pkt | | |
| • Umiarkowanie | 1 pkt | 2 pkt | 3 pkt |
| • Średnio | 4 pkt | 5 pkt | 6 pkt |
| • Znacznie | 7 pkt | 8 pkt | 9 pkt |
| • W ogromnym stopniu | 10 pkt | | |

23.7 Skala HAM-A

Skali Oceny Lęku Hamiltona (ang. *The Hamilton Anxiety Rating Scale*) została stworzona do oceny lęku jako objawu choroby, łącznie z aspektami fizjologicznymi, psychicznymi i behawioralnymi [Hamilton 1959]. 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 z zaburzeniami depresyjnymi i zaburzeniami lękowymi i okazała się wystarczająco rzetelnym i trafnym instrumentem oceny lęku [Maier 1988].

Kwestionariusz oceny lęku Hamiltona [Skala HAM-A]

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. Bezsenność

Trudności w zasypianiu, przerywany sen, niezadowolający snu 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 zwężenia 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, przed-wczesny wytrysk, utrata libido, impotencja.

13. Objawy wegetatywne

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

14. Zachowanie podczas przeprowadzania wywiadu

Wiercenie się, nerwowość, drżenie rąk, marszczenie czoła, napięcie twarzy, głośne lub szybkie oddechy, błądź twarzy, głośne przetykanie.

23.8 Skala MADRS

Skala Montgomery-Asberg (ang. *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) służy do oceny nasilenia depresji [Montgomery 1979]. 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. Minimalna, klinicznie istotna różnica (MCID, ang. *minimal clinically important difference*) została oszacowana na 1,6-1,9 punktu w populacji pacjentów z depresją [Dunu 2008].

23.9 Skala CGI

Skala CGI jest narzędziem służącym wykorzystywanym w psychiatrii do oceny ciężkości choroby, poprawy i odpowiedzi na leczenie [Skala CGI]. Oceny w skali CGI dokonuje lekarz. Skalę tę wykorzystuje się w populacji osób dorosłych. Skala składa się z 3 głównych komponentów:

- CGI-S – mierzący ciężkość choroby
- CGI-I – mierzący poprawę lub zmianę ciężkości objawów
- Mierzący odpowiedź na terapię

Każdy z komponentów skali CGI powinien być oceniany oddzielnie. Narzędzie to nie pozwala na zsumowanie wyników.

1. CGI-S (*Severity of illness*)

Ciężkość choroby ocenia się w zakresie od 1 (normalny) to 7 (należy do grupy najciężej chorych pacjentów):

- 0 = Nie oceniono
- 1 = Normalny, nie jest chory
- 2 = Granicznie chory psychicznie
- 3 = Łagodnie chory
- 4 = Umiarkowanie chory
- 5 = Wyraźnie chory
- 6 = Ciężko chory
- 7= Należy do grupy najciężej chorych pacjentów

2. CGI-I (*Global Improvement*)

Ocena CGI-I zawiera się w również w zakresie 1-7, gdzie 1 oznacza bardzo dużą poprawę, a 7 bardzo duże pogorszenie:

- 0 = Nie oceniono
- 1 = Bardzo duża poprawa
- 2 = Duża poprawa

- 3 = Minimalna poprawa
- 4 = Bez zmian
- 5 = Minimalne pogorszenie
- 6 = Duże pogorszenie
- 7 = Bardzo duże pogorszenie

3. Odpowiedź na terapię (*Efficacy Index*)

Tę komponentę ocenia się tylko w oparciu o efekt działania leku. Odpowiedź na leczenie powinna brać pod uwagę skuteczność i działania niepożądane. Zawiera się w zakresie 0 (znacząca poprawa i brak działań niepożądanych) do 4 (brak zmian lub pogorszenie a działania niepożądane przeważają efekt terapeutyczny).

Tab. 96. Skala CGI – odpowiedź na leczenie.

Wybierz stwierdzenie, które najlepiej opisuje efekt terapeutyczny i działania niepożądane. Wybierz liczbę punktów, znajdującą się w miejscu przecięcia tych dwóch elementów.					
Efekt terapeutyczny		Działania niepożądane			
		Brak	Nie wpływają znacząco na funkcjonowanie pacjenta	Wpływają znacząco na funkcjonowanie pacjenta	Przeważają efekt terapeutyczny
Znaczący	Duża poprawa. Całkowita lub prawie całkowita remisja objawów	01	02	03	04
Umiarkowany	Zdecydowana poprawa. Częściowa remisja objawów	05	06	07	08
Minimalny	Niewielka poprawa, która nie zmienia statusu klinicznego pacjenta	09	10	11	12
Brak zmian lub pogorszenie		13	14	15	16

23.10 Skala CSFQ-14

Skala Krótkiego Kwestionariusza Zmian Funkcji Seksualnych (ang. *Changes in Sexual Functioning Questionnaire short-form, CSFQ-14*) składa się z 14 pytań, w których ocenia się następujące elementy:

- przyjemność – pytanie 1
- pożądanie (częstotliwość aktywności) – pytania 2 i 3
- pożądanie (częstotliwość zainteresowania) – pytania 4, 5 i 6
- podniecenie – pytania 7, 8 i 9
- orgazm – pytania 11, 12 i 13

Maksymalny wynik wynosi 70 punktów. Wyższe wyniki oznaczają lepsze funkcjonowanie seksualne. Normą są wyniki >41 dla kobiet i >47 dla mężczyzn [Clayton 1997 i Keller 2006].

2. Jak udane obecnie jest Twoje życie płciowe?

1. Brak przyjemności lub radości

2. Niewielka przyjemność lub radość
 3. Umiarkowana (SOME) przyjemność lub radość
 4. Wiele przyjemności lub radości
 5. Ogromna przyjemność lub radość
2. Jak często jesteś aktywny/a seksualnie (masturbacja, stosunek płciowy itd.)?
 1. Nigdy
 2. Rzadko (raz w miesiącu lub mniej)
 3. Czasami (więcej niż raz miesiącu do dwóch razy w tygodniu)
 4. Często (więcej niż dwa razy w tygodniu)
 5. Codziennie
 3. Jak często chciałbyś/chciałabyś być aktywny/a seksualnie?
 1. Nigdy
 2. Rzadko (raz w miesiącu lub mniej)
 3. Czasami (więcej niż raz miesiącu do dwóch razy w tygodniu)
 4. Często (więcej niż dwa razy w tygodniu)
 5. Codziennie
 4. Jak często masz fantazje seksualne?
 1. Nigdy
 2. Rzadko (raz w miesiącu lub mniej)
 3. Czasami (więcej niż raz miesiącu do dwóch razy w tygodniu)
 4. Często (więcej niż dwa razy w tygodniu)
 5. Codziennie
 3. Czy lubisz/odczuwasz przyjemność z korzystania z książek, filmów, muzyki lub sztuki o zabarwieniu/treściach seksualnych/erotycznych?
 1. Nigdy
 2. Rzadko (raz w miesiącu lub mniej)
 3. Czasami (więcej niż raz miesiącu do dwóch razy w tygodniu)
 4. Często (więcej niż dwa razy w tygodniu)
 5. Codziennie
 4. Jak dużo przyjemności lub radości czerpiesz z myślenia i fantazjowania na temat seksu?
 1. Brak przyjemności lub radości
 2. Niewielka przyjemność lub radość
 3. Umiarkowana (SOME) przyjemność lub radość
-

4. Wiele przyjemności lub radości
 5. Ogromna przyjemność lub radość
 5. Jak często bywasz pobudzona seksualnie?
 1. Nigdy
 2. Rzadko (raz w miesiącu lub mniej)
 3. Czasami (więcej niż raz miesiącu do dwóch razy w tygodniu)
 4. Często (więcej niż dwa razy w tygodniu)
 5. Codziennie
 6. Jak często osiągasz erekcję związaną lub nie z aktywnością seksualną?
 1. Nigdy
 2. Rzadko (raz w miesiącu lub mniej)
 3. Czasami (więcej niż raz miesiącu do dwóch razy w tygodniu)
 4. Często (więcej niż dwa razy w tygodniu)
 5. Codziennie
 7. Czy łatwo osiągasz podniecenie?
 1. Nigdy
 2. Rzadko (mniej niż w połowie przypadków)
 3. Czasami (w połowie przypadków)
 4. Często (więcej niż w połowie przypadków)
 5. Zawsze
 8. Czy łatwo osiągasz erekcję?
 1. Nigdy
 2. Rzadko (mniej niż w połowie przypadków)
 3. Czasami (w połowie przypadków)
 4. Często (więcej niż w połowie przypadków)
 5. Zawsze
 9. Czy osiągasz odpowiednie nawilżenie pochwy podczas seksualnej aktywności?
 1. Nigdy
 2. Rzadko (mniej niż w połowie przypadków)
 3. Czasami (w połowie przypadków)
 4. Często (więcej niż w połowie przypadków)
 5. Zawsze
 10. Czy jesteś w stanie utrzymać erekcję?
-

1. Nigdy
 2. Rzadko (raz w miesiącu lub mniej)
 3. Czasami (więcej niż raz miesiącu do dwóch razy w tygodniu)
 4. Często (więcej niż dwa razy w tygodniu)
 5. Codziennie
10. Jak często osiągasz podniecenie a następnie tracisz zainteresowanie?
1. Nigdy
 2. Rzadko (mniej niż w połowie przypadków)
 3. Czasami (w połowie przypadków)
 4. Często (więcej niż w połowie przypadków)
 5. Zawsze
10. Jak często osiągasz bolesną, przedłużającą się erekcję?
1. Nigdy
 2. Rzadko (mniej niż w połowie przypadków)
 3. Czasami (w połowie przypadków)
 4. Często (więcej niż w połowie przypadków)
 5. Zawsze
11. Jak często osiągasz orgazm?
1. Nigdy
 2. Rzadko (mniej niż w połowie przypadków)
 3. Czasami (w połowie przypadków)
 4. Często (więcej niż w połowie przypadków)
 5. Zawsze
11. Jak często masz ejakulację?
1. Nigdy
 2. Rzadko (raz w miesiącu lub mniej)
 3. Czasami (więcej niż raz miesiącu do dwóch razy w tygodniu)
 4. Często (więcej niż dwa razy w tygodniu)
 5. Codziennie
12. Czy jesteś w stanie osiągnąć orgazm kiedy chcesz?
1. Nigdy
 2. Rzadko (mniej niż w połowie przypadków)
 3. Czasami (w połowie przypadków)
-

4. Często (więcej niż w połowie przypadków)
 5. Zawsze
12. Czy jesteś w stanie osiągnąć ejakulację kiedy chcesz?
1. Nigdy
 2. Rzadko (mniej niż w połowie przypadków)
 3. Czasami (w połowie przypadków)
 4. Często (więcej niż w połowie przypadków)
 5. Zawsze
13. Jak dużo przyjemności lub radości czerpiesz z orgazmu?
1. Brak przyjemności lub radości
 2. Niewielka przyjemność lub radość
 3. Umiarkowana (SOME) przyjemność lub radość
 4. Wiele przyjemności lub radości
 5. Ogromna przyjemność lub radość
11. Jak często odczuwasz bolesny orgazm?
1. Nigdy
 2. Rzadko (raz w miesiącu lub mniej)
 3. Czasami (więcej niż raz miesiącu do dwóch razy w tygodniu)
 4. Często (więcej niż dwa razy w tygodniu)
 5. Codziennie

23.11 Skala QIDS-SR-16

Skala QIDS-SR-16 nie jest używana w Polsce. Poniżej przedstawiono tłumaczenie własne obszarów uwzględnionych w analizie wraz z możliwymi odpowiedziami pacjenta (jest to formularz wypełniany przez pacjenta samodzielnie).

1. Zасыpianie:
 - 0 *Moje zasypianie nie trwa nigdy dłużej niż 30 minut.*
 - 1 *Moje zasypianie trwa przynajmniej 30 minut w mniej niż połowa przypadków (3 lub mniej dni z 7).*
 - 2 *Moje zasypianie trwa przynajmniej 30 minut w więcej niż połowa przypadków (4 lub więcej dni z 7).*
 - 3 *Moje zasypianie trwa więcej niż 60 minut w więcej niż połowa przypadków (4 lub więcej dni z 7).*

2. Sen w nocy:

- 0 Nie budzę się w nocy.
- 1 Mam niespokojny, lekki sen, budzę się na krótko po kilka razy w nocy.
- 2 Budzę się przynajmniej raz w nocy, ale od razu idę z powrotem spać.
- 3 Budzę się więcej niż raz w nocy i nie mogę zasnąć przez przynajmniej 20 minut w więcej niż połowa przypadków (4 dni lub więcej na 7).

3. Zbyt wczesne obudzenie:

- 0 W większości przypadków budzę się nie więcej niż 30 minut przed tym, jak muszę wstać.
- 1 W więcej niż połowie przypadków (4 dni lub więcej na 7), budzę się więcej niż 30 minut przed tym, jak muszę wstać
- 2 Prawie zawsze budzę się przynajmniej godzinę przed tym, jak muszę wstać, ale udaje mi się zasnąć.
- 3 Budzę się przynajmniej godzinę przed tym, jak muszę wstać i nie udaje mi się ponownie zasnąć.

4. Za dużo snu:

- 0 Śpię nie więcej niż 7-8 godzin w nocy, bez drzemek w ciągu dnia.
- 1 Śpię nie więcej niż 10 godzin w ciągu doby, włączając drzemki.
- 2 Śpię nie więcej niż 12 godzin w ciągu doby, włączając drzemki.
- 3 Śpię więcej niż 12 godzin w ciągu doby, włączając drzemki.

5. Poczucie smutku:

- 0 Nie czuję smutku.
- 1 Czuję smutek w mniej niż połowie przypadków (3 dni lub mniej na 7).
- 2 Czuję smutek w więcej niż połowie przypadków (4 dni lub więcej na 7).
- 3 Czuję smutek prawie cały czas.

Z pytań 6 i 7 oraz 8 i 9 należy wybrać jedno i na nie odpowiedzieć.

6. Zmniejszony apetyt:

- 0 Nie ma zmiany w moim normalnym apetycie.
- 1 Jem trochę mniej często lub mniej niż zwykle.
- 2 Jem dużo mniej niż zwykle z wysiłkiem.
- 3 Rzadko jem w ciągu doby, i to z wielkim wysiłkiem, gdy inni przekonują mnie do jedzenia.

7. Zwiększony apetyt:

- 0 Brak zmian w moim zwykłym apetycie.

- 1 Częściej czuję potrzebę jedzenia niż zwykle.
 - 2 Regularnie jem częściej lub więcej niż zwykle.
 - 3 Czuję się napędzany do jedzenia zbyt dużo zarówno w ciągu posiłków, jak i pomiędzy.
8. Zmniejszenie wagi (w ciągu ostatnich 14 dni):
- 0 Moja waga nie zmieniła się.
 - 1 Czuję jakbym schudł/schudła trochę.
 - 2 Straciłem/straciłam 1 kg lub więcej.
 - 3 Straciłem/straciłam 2 kg lub więcej.
9. Zwiększenie wagi (w ciągu ostatnich 14 dni):
- 0 Moja waga nie zmieniła się.
 - 1 Czuję jakbym przytył/przytyła trochę.
 - 2 Przytyłem/przytyłam 1 kg lub więcej.
 - 3 Przytyłem/przytyłam 2 kg lub więcej.
10. Koncentracja/podejmowanie decyzji:
- 0 Nie ma zmiany w mojej normalnej zdolności do koncentracji lub podejmowania decyzji.
 - 1 Czasami czuję brak decyzyjności lub zauważam, że moja koncentracja ucieka.
 - 2 W większości przypadków usiłuję się skoncentrować lub podjąć decyzję.
 - 3 Nie mogę skoncentrować się wystarczająco by czytać lub nie mogę podjąć nawet najmniejszej decyzji.
11. Spojrzenie na siebie:
- 0 Widzę siebie jako osobę równie wartościową i godną jak inni ludzie.
 - 1 Jestem bardziej obwiniająca siebie niż zwykle.
 - 2 Ogólnie myślę, że powoduję problemy dla innych.
 - 3 Myślę niemal nieustannie o swoich mniejszych i większych defektach.
12. Myśli o śmierci lub samobójstwie:
- 0 Nie myślę o śmierci lub samobójstwie.
 - 1 Czuję, że życie jest puste lub zastanawiam się, czy warto żyć.
 - 2 Myślałem/myślałam o samobójstwie lub śmierci kilka razy w ciągu ostatnich 7 dni przez kilka minut.
 - 3 Myślę o samobójstwie lub śmierci kilka razy dziennie w szczegółach lub poczyniłem/poczyniłam pewne plany samobójstwa lub już próbowałem/próbowałam to zrobić.

13. Ogólne zainteresowanie:

- 0 Nie ma zmian w tym, jak jestem zainteresowany/zainteresowana innymi ludźmi lub zajęciami.
- 1 Zauważam, że jestem mniej zainteresowany/zainteresowana innymi ludźmi lub zajęciami.
- 2 Jestem zainteresowany/zainteresowana tylko jednym lub dwoma wcześniej podjętymi zajęciami.
- 3 Nie jestem prawie wcale zainteresowany/zainteresowana wcześniej podjętymi zajęciami.

14. Poziom energii:

- 0 Nie ma zmian w moim normalnym poziomie energii.
- 1 Męczę się łatwiej niż zwykle.
- 2 Muszę robić duży wysiłek aby zacząć lub skończyć moje zwykłe zajęcia dzienne (na przykład zakupy, prace domowe, gotowanie lub praca).
- 3 Naprawdę nie mogę wykonywać większości moich dziennych zajęć ponieważ brak mi energii.

15. Poczucie większej powolności niż zwykle:

- 0 Myślę, mówię oraz poruszam się z normalną szybkością.
- 1 Wydaje mi się, że moje myślenie jest bardziej powolne niż zwykle lub że mój głos brzmi nudno lub płasko.
- 2 Zajmuje mi kilka sekund, aby odpowiedzieć na większość pytań i wydaje mi się, że moje myślenie jest bardziej powolne niż zwykle.
- 3 Jestem niezdolny/niezdolna odpowiadać na pytania bez wielkiego wysiłku.

16. Poczucie podenerwowania:

- 0 Nie czuję podenerwowania.
- 1 Jestem często niespokojny/niespokojna, kręcę często rękoma lub muszę zmieniać pozycję jak siedzę.
- 2 Miewam odruchy aby się kręcić i jestem dość podenerwowany/podenerwowana.
- 3 Czasami nie jestem zdolny/zdolna aby siedzieć w miejscu i muszę krążyć wokół.

24Aneks 9. Kryteria diagnostyczne DSM-IV

Klasyfikacja Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*) jest jednym z najbardziej znanych i rozpowszechnionych na świecie systemów diagnostyczno-klasyfikacyjnych. Podstawą klasyfikacji DSM-IV jest diagnostyka wieloosiowa. Osie diagnostyczne DSM-IV przedstawiają się następująco [APA 1994]:

- zespoły kliniczne i inne stany mogące zainteresować klinicystę;
- zaburzenia osobowości i upośledzenia umysłowe;
- stany ogólnomedyczne;
- problemy psychospołeczne i środowiskowe;
- poziom funkcjonowania.

25Aneks 10. Oszacowanie odsetka pacjentów osiągających remisję w badaniu Kasper 2013

Aby móc przeprowadzić porównanie wertioksetyny z wenlafaksyną oraz sertralina w zakresie odsetka pacjentów osiągających remisję, konieczne było wyznaczenie takiego odsetka z badania Kasper 2013, w którym przedstawiono wyłącznie nasilenie depresji mierzone skalą HAM-D. Należało zatem dokonać przekształcenia danych ciągłych w binarne. Zgodnie z zaleceniami organizacji Cochrane takie przekształcenie jest możliwe przy założeniu rozkładu normalnego dla wyniku ciągłego. Przyjęto zatem, że osiągnięcie remisji odpowiada wynikowi 7 lub mniej wg skali HAM-D. W wyznaczeniu odsetka pacjentów osiągających remisję przyjęto zatem rozkład normalny, ze średnią i odchyleniem standardowym wynikającymi z badania (por. Tab. 97).

Tab. 97. Wyniki z badania Kasper 2013.

Nasilenie depresji wg skali HAM-D	średnia	SD
agomelatyna	11,1	7,0
sertralina	13,0	8,7

Innymi słowy założono, że rozkład liczby punktów na skali HAM-D w badaniu Kasper 2013 jest postaci:

~ $N(11,1; 7,0)$ dla ramienia agomelatyny;

~ $N(13,0; 8,7)$ dla ramienia sertraliny.

Osiągnięcie remisji było oszacowanie jako prawdopodobieństwo liczby punktów wg skali HAM-D równiej 7 lub mniej. Wówczas odsetek pacjentów osiągających remisję przy stosowaniu agomelatyny wynosi ok. 27,9%, a sertraliny 24,5%. Oszacowana różnica ryzyka dla porównania sertralina vs agomelatyna wyniosła -3,38%, natomiast iloraz szans 0,84.

Przedział ufności dla wartości OR i RD oszacowano przy wykorzystaniu bootstrapu parametrycznego, w której przyjęto rozkład normalny i parametry: średnią, odchylenie standardowe oraz liczebność próby na podstawie badania (por. Tab. 97). Przeprowadzono 5 tys. prób bootstrapowych, na podstawie których oszacowano 95% przedział ufności oraz SE dla wartości OR i RD dla pacjentów osiągających remisję.

26Aneks 11. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono pełną charakterystykę wszystkich badań pierwotnych włączonych do raportu.

26.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej przedstawiono zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach włączonych do analizy (por. Tab. 98).

Tab. 98. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
Alvarez 2012	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z MDD zgodnie z kryteriami diagnostycznymi DSM-IV-TR (ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision criteria</i>), • pacjenci niehospitalizowani, • wiek 18-65 lat; • wynik MADRS \geq 30 w momencie włączenia do badania. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dowolne zaburzenie psychiatryczne inne niż MDD zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR wg kwestionariusza MINI (ang. <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>), • obecność w wywiadzie takich zaburzeń jak: epizod maniakałny, hipomaniakałny, schizofrenia lub inne zaburzenie psychotyczne, włączając dużą depresję z cechami psychotycznymi, opóźnienie umysłowe, organiczne zaburzenia psychiczne lub zaburzenia psychiczne spowodowane ogólnym stanem zdrowia, zaburzenia spowodowane nadużyciem jakichkolwiek substancji w ciągu ostatnich 6 miesięcy, klinicznie znaczące zaburzenie neurologiczne (włączając epilepsję) obecne lub w wywiadzie, jakiegokolwiek zaburzenie neurodegeneracyjne lub zaburzenie osi II, które może mieć wpływ na przebieg badania, • pacjenci z dużym ryzykiem popełnienia samobójstwa (zgodnie z oceną badacza) lub pacjenci z wynikiem w skali MADRS (myśli samobójcze) 5-10, • pacjenci kontynuujący terapię behawioralną lub systematyczną psychoterapię, • pacjentki w ciąży lub karmiące piersią, • pacjenci z zdiagnozowanym nadciśnieniem lub brakiem odpowiedzi na wenlafaksynę w wywiadzie, • pacjenci po braku adekwatnej odpowiedzi na dwie prawidłowo dobrane terapie przeciwdepresyjne, trwające przynajmniej 6 tygodni, • pacjenci, którzy przyjmowali wcześniej wortioksetynę.
Jacobson 2015	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety i mężczyźni,

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-55 lat, • stabilne leczenie SSRI dużego epizodu depresji zgodnie z kryteriami diagnostycznymi DSM-IV-TR, ocenione z wykorzystaniem kwestionariusza MINI, • dozwolone przyjmowanie leków: citalopram, paroksetyna lub sertralina (stabilną dawką przez przynajmniej 8 tygodni przed randomizacją), • stabilne objawy depresji ocenione przez badacza zgodnie z wynikiem CGI-S (powinien wynosić ≤ 3 podczas badania przesiewowego i w momencie rozpoczęcia badania), • aktywność seksualna w ciągu przynajmniej 2 tygodni przed MDE lub użyciem leków SSRI, • objawy zaburzeń seksualnych związane z przyjmowaniem SSRI, • kandydaci do zmiany antydepresantu wg oceny klinicysty, • kobiety mogące zajść w ciążę musiały zgodzić się na odpowiednią antykoncepcję w trakcie trwania badania. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia seksualne, włączając historię przedwczesnej ejakulacji w ciągu poprzedniego roku, związane z etiologią inną niż przyjmowanie leków typu SSRI lub epizodem depresji, • przejście istotnej zmiany w związku przed leczeniem SSRI lub planowanie takiej zmiany; • plany rozpoczęcia leczenia zaburzeń seksualnych w ciągu trwania badania, • inne psychiatryczne lub neurologiczne zaburzenia niż MDD, • niedawna diagnoza nadużywania alkoholu lub innych substancji, • przyjmowanie wykluczonych leków.
ReMind SWITCH	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci leczeni w szpitalu i już po wyjściu ze szpitala pomiędzy 18 a 65 rokiem życia z główną diagnozą MDD (DSM-IV-TR), • pacjenci po niewystarczającej odpowiedzi na przynajmniej 6 tygodni monoterapii lekiem z grupy SSRI lub SNRI (paroksetyna, sertralina, duloksetyna, citalopram, wenlafaksyna), co zostało potwierdzone przez redukcję $< 50\%$ w wyniku kwestionariusza odpowiedzi na leczenie lekami przeciwdepresyjnymi (ang. <i>Antidepressant Treatment Response Questionnaire</i>), • wynik w skali MADRS ≥ 22, • wynik w kwestionariuszu zdrowia pacjenta (ang. <i>Patient Health Questionnaire</i>, PHQ-9) ≥ 14, • przebyte zaburzenia funkcji poznawczych, definiowane jako > 25 w wyniku Kwestionariusza Postrzeganych Deficytów (ang. <i>Perceived Deficits Questionnaire - Depression</i>, PDQ-D) w momencie włączenia do badania. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z trwającymi zaburzeniami psychiatrycznymi innymi niż MDD oraz zaburzeniami fizycznymi, poznawczymi lub w mowie, które mogą prowadzić do niezdolności do wypełniania testów kognitywnych, • pacjenci z dużym ryzykiem popełnienia samobójstwa, • pacjenci z wynikiem ≥ 70 w teście DSST – aby zapewnić odpowiednią czułość i uniknąć skrajnej wydajności.
REVIVE	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-75 lat,

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • diagnoza pojedynczego epizodu lub nawracającego dużego epizodu depresji zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR, • epizod depresji powinien trwać mniej niż 12 miesięcy (co powinno być potwierdzone używając kwestionariusza MNI), • pacjenci powinni mieć całkowity wynik w skali MADRS ≥ 22 oraz wynik pierwszego elementu (widoczny smutek) ≥ 3 w momencie włączania do badania oraz pierwszej wizyty, • pacjenci z objawami depresji, nieodpowiadający lub z częściową odpowiedzią na monoterapię lekiem w odpowiedniej dawce oraz okresem leczenia ≥ 6 tygodni, • pacjenci chcący zmienić trwające leczenie z powodu niewystarczającej odpowiedzi oraz ocenieni przez klinicystów na odpowiednich kandydatów do zmiany leku. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oporność na leczenie, • pacjenci, u których zaobserwowano w przeszłości brak odpowiedzi na agomelatynę lub którzy byli leczeni wortioksetyną, • obecne zaburzenia kliniczne z osi I w klasyfikacji DSM-IV-TR inne niż fobie społeczne i zespół lęku uogólnionego, zdefiniowane w <i>Diagnostic and Statistical Manual Disorders Fourth Edition Text Revision</i> i ocenione używając MNI, • epizod manii lub hipomanii obecnie lub w przeszłości, • schizofrenia lub inne zaburzenie psychiatryczne, upośledzenie umysłowe, • zaburzenia psychiczne spowodowane uszkodzeniem i dysfunkcją mózgu lub chorobą somatyczną, • uzależnienie od substancji czynnej w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania, • zaburzenia neurologiczne obecne lub w przeszłości, • choroba neurodegeneracyjna lub jakiegokolwiek zaburzenia osobowości mogące wpływać na przebieg badania (os II w klasyfikacji DSM-IV-TR), • wysokie ryzyko samobójstwa, • ocena ≥ 5 na pytanie nr 10 w skali MADRS (myśli samobójcze); • pacjenci będący w trakcie terapii behawioralnej, poznawczej lub systematycznej psychoterapii, • ciąża lub karmienie piersią, • przyjmowanie w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania lub w jego trakcie odwracalnych lub nieodwracalnych inhibitorów MAO, leków typu SSRI (fluoksetyny w ciągu 5 tygodni), SNRI, psychoaktywnych środków ziołowych, leków stosowanych uzupełniająco w leczeniu depresji lub innych leków przeciwdepresyjnych, doustnych leków przeciwpsychotycznych, przeciwmaniakalnych, antagonistów dopaminy, anksjolitycznych (w tym benzodiazepin), przeciwdrgawkowych, agonistów serotoninergergicznych, narkotycznych leków przeciwbólowych, leków na kaszel, doustnych antykoagulantów, sterydów, cisaprydu, antybiotyków makrolidowych, leków przeciwgrzybiczych, wszystkich leków przeciwwzapalnych, przeciwko migrenie, pseudoefedryny, leków hipolipemizujących, insuliny (epizodyczne stosowanie); stosowanie ryfampicyny i ciprofloksyny, okazjonalne stosowanie zolpidemu, zopiklonu i zaleplonu na bezsenność było dopuszczalne (maksymalnie 2 dni w tygodniu i nie w noc poprzedzającą wizytę).

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
Kasper 2013	<p>Kasper 2010</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-60 lat, • diagnoza MDD pojedynczego lub nawracającego o średniej do ostrej intensywności zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR, potwierdzona kwestionariuszem MINI, • wynik w skali depresji Hamiltona (HAM-D, ang. <i>Hamilton Depression Rating Scale</i>) ≥ 22: (oraz suma ≥ 3 pytania 5. „bezsenność: środek nocy”, i 6. „bezsenność: wczesne godziny rana”). <p>w przypadku analizowanej podgrupy pacjentów: stosowanie leków przeciwdepresyjnych przynajmniej raz w ciągu roku przed włączeniem do badania</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sezonowość, • funkcje psychiatryczne, objawy katatoniczne lub depresja poporodowa, • epizod trwający mniej niż 4 tyg., • wysokie ryzyko próby samobójczej lub przeżyta próba samobójcza w ciągu 6 miesięcy przed badaniem (wynik > 2 w pyt. 3 HAM-D), • zaburzenie dwubiegunowe, • objawy lęków np. trwające lęki napadowe; zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, zaburzenia porażkowe, ostre zaburzenia stresowe, • nadużywanie narkotyków lub uzależnienie w ciągu 12 msc., • depresja odporna na leki przeciwdepresyjne w wywiadzie, • wcześniejsze leczenie elektrowstrząsami lub formalną psychoterapią w ciągu 3 miesięcy, • terapia światłem rozpoczęta w ciągu 2 tyg., • pacjenci z pozytywnym wynikiem bezdechu sennego i zespołu niespokojnych nóg w trakcie badania przesiewowego, • pacjenci z zaburzeniami neurologicznymi (demencja, drgawki, udar), • otyłość z upośledzeniem czynności; poważną lub nieustabilizowaną chorobą organiczną (nowotwór, choroby układu krążenia lub płuc; niekontrolowana cukrzyca typu 1 lub 2).
STAR*D	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-75 lat, • pacjenci z niepsychotycznym dużym epizodem depresyjnym zgodnie z kryteriami DSM-IV (potwierdzone checklistą DSM-IV przez koordynatora badania), • pacjenci leczeni citalopramem. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża, • okres karmienia, • zaburzenia dwubiegunowe, • pacjenci z pierwotną diagnozą zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych lub z zaburzeniami odżywiania; substancji wymagających detoksykacji, • pacjenci po próbie samobójczej wymagający natychmiastowej hospitalizacji.
Wang 2015	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-65 lat,

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z diagnozą MDD zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR wg kwestionariusza MINI, • obecny epizod MD powinien trwać przynajmniej 3 miesiące, • wynik MADRS \geq 26, • wynik CGI-S \geq 4. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci bez odpowiedzi na leczenie wenlafaksyną obecnego epizodu depresji, • pacjenci, u których poprzednio wystąpił brak odpowiedzi na wenlafaksynę, • pacjenci oporni na dwie odpowiednio stosowane terapie (każda przez przynajmniej 6 miesięcy), • pacjenci z innym schorzeniem osi I zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR, ocenionym wg kwestionariusza MINI, • epizod maniakałny lub hipomaniakałny w przeszłości, • schizofrenia lub inne psychotyczne zaburzenie (włączając dużą depresję z cechami psychozy), • opóźnienie umysłowe, • organiczne zaburzenia psychiczne lub zaburzenia psychiczne spowodowane ogólnym stanem zdrowia, • zaburzenia spowodowane nadużyciem jakichkolwiek substancji w ciągu ostatnich 2 lat, • jakiegokolwiek schorzenie, które może mieć wpływ na efekty leczenia lub stosowanie się do zaleceń lekarza, • pacjenci z ryzykiem poważnych komorowych zaburzeń rytmu serca lub niekontrolowanego nadciśnienia, lub z wysokim ryzykiem ostrej jaskry z wąskim kątem.

APA – Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne; CGI-S – skala CGI, komponenta mierząca ciężkość choroby; DSM-IV-TR – Kryteria diagnostyczne DSM-IV-TR; HADR – skala depresji Hamiltona; HAM-D – skala Oceny Depresji Hamiltona; MADRS – skala depresji Montgomery-Asberg; MAO – inhibitory oksydazy monaminowej; MDE – duży epizód depresyjny; MINI – Międzynarodowy Wywiad Neuropsychiatryczny; SNRI – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny;

26.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej przedstawiono charakterystykę początkową pacjentów w badaniach włączonych do analizy (por. Tab. 99 i Tab. 100).

Tab. 99 Charakterystyka początkowa pacjentów leczonych w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu.

Cecha	ReMind SWITCH		Jacobson 2015		REVIVE		Kasper 2013	STAR*D	
	worti- oksetyna	escital- opram,	worti- oksetyna	escital- opram	worti- oksetyna	agomelaty- na	pacjenci le- czeni wcze- śniej (obie grupy)	sertra- lina	wenlafaksyna
liczba pacjentów	50	49	225	222	253	242	177	238	250
płeć – liczba ko- biet, n (%)	39 (78,0%)	35 (71,4%)	128 (56,9%)	135 (60,8%)	195 (77,1%)	175 (72,3%)	130 (73%)	131 (55,0%)	160 (64,0%)
wiek; średnia (SD); przedział [w lata- ch]	46,7 (10,7)	49,7 (10,4)	39,3 (SD=9,96); 19-55	40,2 (SD=10,01); 19-55	47 (SD=12); 18-75	46 (SD=12); 19-74	44,1 (SD=9,8)	42,6 (SD=12,7)	41,1 (SD=12,6)
średnia długość trwania obecnego MDE, średnia (SD) [w tygodniach]	21,8 (9,7)	22,0 (11,3)	102,8 dni (SD=153,10)	109,3 dni (SD=150,11)	19 (SD=10)	19 (SD=11)	3,1 msc	b.d.	b.d.
poprzednie MDE; średnia liczba (SD); przedział	2,2 (1,4)	2,4 (1,6)	b.d.	b.d.	1,9 (SD=2,2); 0-13	1,7 (SD=1,9); 0-12	3,0	6,6 (SD=12,2)	7,8 (SD=14,6)
epizody nawraca- jące; n (%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	143 (80,8%)	172 (78,5%)	174 (78,0%)
wcześniej leczeni SSRI, n (%)	50 (100%)	49 (100%)	225 (100%)	222 (100%)	b.d.	b.d.	118 (66,7%)	238 (100%)	250 (100%)

b.d. – brak danych; MDE – duży epizod depresyjny; SD – odchylenie standardowe; SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny.

Tab. 100. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniach włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa.

Cecha	Álvarez, 2012				Wang, 2015	
	placebo	wortioksetyna 5 mg	wortioksetyna 10 mg	wenlafaksyna	wortioksetyna 10 mg	wenlafaksyna 150 mg
liczba pacjentów	105	108	100	113	211	226
płeć – liczba kobiet, n (%)	69 (65,7%)	70 (64,8%)	66 (66,0%)	62 (54,9%)	123 (58,3%)	139 (61,5%)
wiek, średnia (SD); przedział [w latach]	42,0 (SD=10,9); 20-61	43,8 (SD=11,6); 20-64	42,3 (SD=13,1); 18-65	45,0 (SD=10,3); 21-63	40 (SD=12); 19-65	41 (SD=12); 19-64
średnia długość trwania obecnego MDE, średnia (SD) [w tygodniach]	25 (SD=12)	23 (SD=9)	23 (SD=10)	23 (SD=10)	29 (SD=25)	31 (SD=35)
pacjenci z pierwszym MDE; n (%)	21 (20,0%)	24 (22,2%)	26 (26,0%)	29 (25,7%)	b.d.	b.d.
nasilenie depresji wg skali MADRS [pkt]*	33,9 (SD=2,7)	34,1 (SD=2,6)	34,0 (SD=2,8)	34,2 (SD=3,1)	32,3 (SD=4,6)	32,3 (SD=4,5)
nasilenie depresji wg skali HAM-D [pkt]*	29,7 (SD=5,0)	29,9 (SD=5,4)	29,3 (SD=5,6)	29,4 (SD=5,0)	b.d.	b.d.
nasilenie lęku wg skali HAM-A [pkt]*	22,9 (SD=5,9)	21,7 (SD=6,2)	22,3 (SD=5,6)	22,0 (SD=5,5)	20,6 (SD=7,3)	21,1 (SD=7,0)
nasilenie depresji wg skali CGI-S [pkt]*	5,1 (SD=0,7)	5,2 (SD=0,7)	5,1 (SD=0,7)	5,2 (SD=0,7)	4,8 (SD=0,7)	4,9 (SD=0,7)

* Mierzono w populacji FAS.

b.d. – brak danych; CGI-S – skala CGI, komponenta mierząca ciężkość choroby; HAM-A – Skala Oceny Lęku Hamiltona; HAM-D – skala Oceny Depresji Hamiltona; MADRS – skala depresji Montgomery-Asberg; MDE – duży epizod depresyjny; SD – odchylenie standardowe.

26.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

Poniżej przedstawiono ekspozycję na leczenie i czas obserwacji w badaniach włączonych do analizy (por. Tab. 101).

Tab. 101. Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu.

Badanie	Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji
Alvarez 2012	<p>Pacjenci przyjmowali doustnie leki w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wortioksetyna – 5-10 mg/dzień przez 6 tygodni, • wenlafaksyna – 75 mg/dzień przez 4 dni, 150 mg/dzień przez kolejne 3 dni, a następnie 225 mg/dzień przez pozostały okres. <p>Bezpieczeństwo i skuteczność były oceniane na koniec każdego tygodnia.</p>
Jacobsen 2015	<p>Pacjenci przyjmowali wortioksetynę (10 mg/dzień) lub escitalopram (10 mg/dzień) przez pierwszy tydzień, a następnie oba w obu ramionach zwiększano dawkę do 20 mg/dzień. W ciągu pozostałych 8 tygodni pacjenci otrzymywali dawki 10 lub 20 mg/dzień zgodnie z zaleceniami lekarza – mogły zostać zmienione po 2., 4. lub 6. tyg.</p>
ReMind SWTCH	<p>Pacjenci przyjmowali zmienne dawki wortioksetyny (10-20 mg/dzień) lub escitalopramu (10-20 mg/dzień), po czym następował tygodniowy okres zmniejszenia dawki.</p>
REVIVE	<p>Pacjenci otrzymywali 10 mg dziennie wortioksetyny przez pierwszy tydzień lub 25 mg dziennie agomelatyny przez dwa pierwsze tygodnie. Podczas pierwszych czterech tygodni, 64 pacjentów (25,5%) w grupie wortioksetyny i 48 pacjentów (20,8%) w grupie agomelatyny nie zwiększyło początkowej dawki i zostało na niższej dawce podczas badania. Dawka została zmieniona u 179 (71,0%) pacjentów w grupie wortioksetyny i u 166 (68,9%) w grupie agomelatyny. Od początku piątego tygodnia, 64,7% pacjentów w grupie wortioksetyny otrzymywało wyższą dawkę leku (20 mg/dzień), natomiast w grupie agomelatyny – 71,7% pacjentów otrzymywało dawkę 50 mg/dzień.</p> <p>Pacjenci byli leczeni w ten sposób przez 12 tygodni.</p>
Kasper 2013	<p>Pacjenci otrzymywali agomelatynę (25-50 mg/dzień) lub sertralinę (50-100 mg/dzień) przez 6 tyg. Po 2. tyg. możliwe było zwiększenie dawki do wyższej w przypadku niewystarczającej odpowiedzi, zgodnie z predefiniowanymi kryteriami.</p>
STAR*D	<p>Pacjenci na początku badania przyjmowali najniższą dawkę sertraliny (50 mg/dzień), która następnie była zwiększana do 100 mg/dzień 14. dnia, do 150 mg/dzień 28. dnia, a następnie do 200 mg/dzień 63. dnia. Grupa na początku przyjmująca wenlafaksynę o przedłużonym uwalnianiu na początku przyjmowała 37,5 mg/dzień przez 7 dni, następnie dawka była zwiększana do 75 mg/dzień i przyjmowana przez kolejne 7 dni. Od 15. do 27. dnia przyjmowano dawkę 150 mg/dzień, od 28. do 41. dnia przyjmowano dawkę 225 mg/dzień, od 42. do 62. dnia przyjmowano dawkę 300 mg/dzień, natomiast w kolejnych dniach przyjmowano dawkę maksymalną – 375 mg/dzień. Zalecenia dotyczące podawanej dawki były elastyczne, zależały od decyzji klinicysty; podjętej na podstawie oceny częstotliwości, intensywności i obciążenia skutkami ubocznymi (FIBSER, ang. <i>Frequency, Intensity, and Burden of Side Effects</i>) oraz 16-stopniowej szybkiej oceny objawów depresyjnych klinicysty (QIDS-C-16, ang. <i>16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Clinician Rated</i>). Leki były przyjmowane maksymalnie przez 14 tygodni.</p>
Wang 2015	<p>Pacjenci byli randomizowani do dwóch grup: wortioksetyny (10 mg/dzień) lub wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu (150 mg/dzień) Pacjenci w grupie wenlafaksyny rozpoczynali od przyjmowania dawki najniższej – 75 mg/dzień przez 4 dni zgodnie z zaleceniami wg ChPL. Pacjenci mieli wizyty obserwacyjne na początku tygodni: 1., 2., 4., 6. i 8. Pacjenci, którzy zostali wyłączeni z badania mieli wizytę obserwacyjną w jak najkrótszym czasie. Wszyscy pacjenci przyjmowali leki przez 8 tygodni.</p>

26.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Poniżej przedstawiono informacje na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badań Alvarez 2012, ReMind SWITCH, Jacobsen 2015, REVIVE i Wang 2015 (por. Tab. 102). W pozostałych badaniach włączonych do analizy nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania.

Tab. 102. Chorzy, którzy nie ukończyli badań włączonych do przeglądu.

Powód nieukończenia	Alvarez 2012				ReMind SWITCH		REVIVE		Jacobson 2015		Wang 2015	
	placebo	wenlafaksyna	wortiooksetyna 5 mg	wortiooksetyna 10 mg	wortiooksetyna	escitalopram	wortiooksetyna	agome latyna	wortiooksetyna	escitalopram	wortiooksetyna	wenlafaksyna
pacjenci randomizowani, n	105	114	109	101	51	50	255	246	225	222	213	230
pacjenci leczeni (pacjenci w populacji ITT), n	105 (105)	113 (112)	108 (108)	100 (100)	50 (50)	49 (49)	253	242	225	222	211	226
liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie, n (%)	18 (17%)	20 (18%)	10 (9%)	18 (18%)	3 (6%)	4 (8%)	53 (21%)	63 (26%)	56 (25%)	43 (19%)	38 (18%)	62 (27%)
zdarzenia niepożądane, n (%)	4 (4%)	16 (14%)	3 (3%)	7 (7%)	3 (6%)	1 (2%)	15 (6%)	23 (9%)	20 (9%)	14 (6%)	14 (7%)	32 (14%)
brak skuteczności leku, n (%)	6 (6%)	2 (2%)	6 (6%)	3 (3%)	0	0	11 (4%)	17 (7%)	6 (3%)	0	8 (4%)	3 (1%)
wycofanie zgody, n (%)	-	-	-	-	0	0	14 (5%)	12 (5%)	9 (4%)	7 (3%)	5 (2%)	13 (6%)
naruszenie protokołu, n (%)	-	-	-	-	0	0	5 (2%)	7 (3%)	4 (2%)	8 (4%)	1 (<1%)	5 (2%)
utrata z obserwacji, n (%)	-	-	-	-	0	0	1 (<1%)	0 (0%)	12 (5%)	13 (6%)	4 (2%)	2 (1%)
inne, n (%)	8 (8%)	2 (2%)	1 (1%)	8 (8%)	0	3 (6%)	7 (3%)	4 (2%)	4 (2%)	1 (1%)	6 (3%)	7 (3%)

26.5 Opis punktów końcowych

Poniżej opisano punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do analizy (por. Tab. 103).

Tab. 103. Opis punktów końcowych w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu.

Badanie	Opis punktów końcowych
Alvarez 2012	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku w skali MADRS w stosunku do wartości początkowej. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> całkowity wynik w skali MADRS, całkowity wynik w 24-punktowej skali HAM-D, całkowite wyniki w skalach: CHI-I, CHI-S, HAM-A, remisja (definiowana jako wynik w skali MADRS ≤ 10, wynik w 17-punktowej skali HAM-D ≤ 7 lub wynik w skali CGI-S ≤ 2) oceniana w ciągu kolejnych wizyt, zmiana całkowitych wyników w stosunku do wartości początkowej w ocenianych skalach. <p>Punkty końcowe dotyczące tolerancji:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane (włączając zmiany w chorobie współistniejącej lub nowe schorzenie), wykluczenie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.
ReMind SWITCH	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> wynik testu DSST. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> najważniejszy punkt drugorzędowy: wynik UPSA-B (ang. <i>University of San Diego Performance-based Skills Assessment - Brief</i>), wynik w teście łączenia punktów A i B (ang. <i>Trail Making Test, TMT-A/TMT-B</i>), wynik w teście Stroop'a (ang. <i>Stroop Color Naming Test</i>), wynik w teście czasu reakcji (ang. <i>Simple Reaction Time, SRT</i>) oraz w teście czasu wyboru (ang. <i>Choice Reaction Time, CRT</i>), wynik w teście uczenia słuchowego Reya (ang. <i>Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT</i>): zdolność do przyswojenia i pamięć po czasie, punkt złożony dot. funkcji poznawczych – ważona średnia wyników wszystkich testów kognitywnych (DSST, TMT-A, TMT-B, testy Stroopa, SRT; CRT oraz RAVLT). <p>Punkty końcowe dotyczące tolerancji:</p> <ul style="list-style-type: none"> zgłoszone zdarzenia niepożądane, wąga i monitorowanie funkcji życiowych (ciśnienie krwi, tętno), laboratoryjne testy bezpieczeństwa (hematologia, chemia kliniczna, analiza moczu), badanie fizykalne, skłonności samobójcze (oceniane w skali ciężkości <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS</i>).

Badanie	Opis punktów końcowych*
Jacobsen 2015	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku 14-punktowego Krótkiego Kwestionariusza Zmian Funkcji Seksualnych (CSFQ-14, ang. <i>Changes in Sexual Functioning Questionnaire-Short Form</i>) po 8 tygodniach terapii. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku CSFQ-14 mierzona w trakcie wizyt indywidualnych, liczba pacjentów, u których wynik CSFQ-14 zmienił się na prawidłowy, zmiana wyniku podskali CSFQ-14, zmiana wyniku MADRS, wynik CGI-I, zmiana wyniku CGI-S, zmiana wyniku POMS. <p>Punkty końcowe dotyczące tolerancji:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.
REVIVE	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wartości podstawowej wyniku całkowitego w skali MADRS po 8 tygodniach w populacji mITT – analiza pełnego zestawu danych (FAS, ang. <i>full-analysis set</i>). <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> całkowity wynik MADRS, wynik HAM-A, wyniki CGI-S i CGI-I, całkowity wynik SDS, całkowity wynik EQ-5D (w skali VAS), wskaźnik produktywności WLQ, wynik DFFS. <p>Punkty końcowe dotyczące tolerancji leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> wszystkie zaobserwowane zdarzenia niepożądane, kliniczne testy bezpieczeństwa, oznaki życia, waga, ECGs oraz badanie fizykalne.
Kasper 2013	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> całkowity wynik HAM-D, odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D, odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I zmiana wyniku CGI-I. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania leczenia.
STAR*D	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> remisja w skali HRSD-17, remisja w skali QIDS-SR-16, odpowiedź w skali QIDS-SR-16, zmiana wyniku QIDS-SR-16, wynik QIDS-SR-16 na końcu badania. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> maksymalna częstość zdarzeń niepożądanych,

Badanie	Opis punktów końcowych*
	<ul style="list-style-type: none"> • maksymalna intensywność zdarzeń niepożądanych,, • maksymalne obciążenie zdarzeniami niepożądanymi, • przerwanie leczenia z powodu nietolerancji, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • ciężkie psychiatryczne zdarzenia niepożądane.
Wang 2015	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana całkowitego wyniku w skali MADRS po 8 tygodniach. <p>Drugorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana całkowitego wyniku w skali MADRS przy innej wizycie, • zmiana wyniku w skali CGI-I (po kolejnych tygodniach), • zmiana całkowitego wyniku w skali HAM-A (po kolejnych tygodniach); • odpowiedź na leczenie wg skali MADRS (definiowana jako $\geq 50\%$ spadek wyniku od wartości początkowej) mierzona w trakcie każdej wizyty, • remisja wg skali MADRS (całkowity wynik w skali MADRS ≤ 10) mierzona w trakcie każdej wizyty, • remisja wg skali CGI-S (całkowity wynik CGI-S ≤ 2) mierzona w trakcie każdej wizyty, • odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I (całkowity wynik CGI-I ≤ 2) mierzona w trakcie każdej wizyty, • całkowity wynik w skali MADRS, CGI-S, CGI-I oraz HAM-A,, • zmiana wyniku w skali SDS po 8 tyg. <p>Punkty końcowe dotyczące tolerancji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

CSFQ-14 – 14-punktowy Krótki Kwestionariusz Zmian Funkcji Seksualnych; DFFS – skala depresji i funkcjonowania w rodzinie; FAS – pełny zestaw danych; HAM-D – skala depresji Hamiltona; EQ-5D – kwestionariusz oceny stanu zdrowia; mITT – zmodyfikowana populacja pacjentów randomizowanych; MADRS – skala Montgomery-Asberg; HAM-A – Skala Oceny Lęku Hamiltona; QIDS-SR-16 – 16-stopniowa szybka ocena objawów depresyjnych wg klinicysty; SCI-S – komponenta mierząca ciężkość choroby; SCI-I – komponenta mierząca odpowiedź na terapię; SDS – skala niepełnosprawności Sheehan; VAS – Wizualna Skala Analogowa; WLQ – Kwestionariusz Ograniczeń w Pracy.

26.6 Randomizacja i zaślepienie badań

Poniżej opisano randomizację oraz zaślepienie badań włączonych do analizy (por. Tab. 104).

Tab. 104. Randomizacja i zaślepienie w badaniach włączonych do przeglądu.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie badania
Alvarez 2012.	Pacjenci byli przydzielani losowo do jednego z ramion badania według wygenerowanej komputerowo listy randomizacji w stosunku 1:1:1:1. Szczegóły randomizacji nie były znane dla badaczy oraz były przechowywane w zestawie zamkniętych, nieprzezroczystych kopert. W każdym z ośrodków kolejno włączani pacjenci przydzie-	Poszczególne leki były podawane w kapsułkach o identycznym wyglądzie, aby zapewnić zaślepienie. Wszyscy badacze, personel badania oraz uczestnicy byli zaślepieni przez cały okres trwania badania.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie badania
	lani byli do terapii według najmniejszego kodu randomizacyjnego dostępnego w bloku składającego się z 4 kodów.	
ReMind SWITCH	Pacjenci byli przydzielani losowo do jednego z ramion badania według stosunku 1:1.	Pacjenci i lekarze byli zaślepieni.
Jacobsen 2015	Pacjenci byli przydzielani losowo do grup wortioksetyny lub escitalopramu losowo w stosunku 1:1. Badacze otrzymywali losowe przypisanie uczestnika badania do danego ramienia poprzez system przy wykorzystaniu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej.	Interaktywny system odpowiedzi głosowej zapewniał zaślepienie przypisania terapii dla poszczególnych pacjentów.
REVIVE	Pacjentów randomizowano do grup: wortioksetyny lub agomelatyny. Pacjentów do poszczególnych grup przydzielano losowo w stosunku 1:1; Randomizacja komputerowa, wygenerowana przez Lundbeck A/S. Szczegóły dotyczące serii randomizacji były zawarte w zestawie uszczelnionych, nieprzezroczystych kopert. Kolejno, zakwalifikowanym pacjentom przydzielano najniższy dostępny numer w blokach po 4, korzystając z interaktywnego systemu odpowiedzi.	Lekarze, personel badania, pacjenci oraz sponsor badania byli zaślepieni. Zaślepienie opierało się o identycznie wyglądające tabletki w obu grupach.
Kasper 2013	Pacjentów randomizowano do grup: agomelatyny lub sertraliny. Centralny sposób randomizacji z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (zarówno badacz, jak i pacjent byli zaślepieni) – randomizacja dawki. Brak informacji na temat randomizacji pacjentów do grup terapeutycznych.	Podwójne zaślepienie; pacjenci stosowali doustnie 2 tabletki raz dziennie wieczorem (niezależnie od przypisanego leczenia i dawki); wygląd i smak obu leków był jednakowy przez cały okres badania; opakovanie i etykiety obu leków były jednakowe.
STAR*D	Pacjentów randomizowano do grup: bupropionu, sertraliny i wenlafaksyny wg proporcji 1:1:1. Randomizacja polegała na przypisaniu do grupy za pomocą blokowego systemu, stratyfikowanego ośrodkiem badawczym i opcją terapeutyczną, które zostały zaakceptowane przez pacjenta na danym etapie badania.	Badanie nie było zaślepienie.
Wang 2015	Pacjenci byli przydzielani losowo do jednego z ramion badania według wygenerowanej komputerowo listy randomizacji w stosunku 1:1. Szczegóły randomizacji nie były znane dla badaczy oraz były przechowywane w zestawie zamkniętych, nieprzezroczystych	Poszczególne leki były podawane w kapsułkach o identycznym wyglądzie, aby zapewnić zaślepienie. Wszyscy badacze, personel badania oraz uczestnicy byli zaślepieni przez cały okres trwania badania.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie badania
	kopert. W każdym z ośrodków kolejno włączani pacjenci przydzielani byli do terapii według najmniejszego kodu randomizacyjnego dostępnego w bloku składającego się z 4 kodów.	

26.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

Poniżej opisano hipotezę zerową i typ analizy w badaniach włączonych do analizy (por. Tab. 105).

Tab. 105. Hipoteza zerowa i typ analizy w badaniach włączonych do przeglądu.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
Alvarez 2012	Badanie zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy o jednakowej skuteczności wortioksetyny (typ <i>non-inferiority</i>).	Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji wszystkich pacjentów leczonych (APTS, ang. <i>all-patients-treated set</i>), która uwzględniła wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. Analiza skuteczności została przeprowadzona w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT, ang. <i>modified intention to treat population</i>) – pełny zestaw wyników (FAS, ang. <i>full-analysis set</i>), która uwzględniła wszystkich pacjentów w populacji APTS, którzy mieli przeprowadzoną przynajmniej jedną ważną ocenę stanu zdrowia wg skali MADRS po rozpoczęciu badania.
ReMind SWTCH	Badanie zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy o wyższej skuteczności wortioksetyny (typ <i>superiority</i>).	Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji wszystkich pacjentów leczonych, którą uwzględniła wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. Analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji pacjentów z prawidłowo przeprowadzoną oceną na początku badania oraz przynajmniej jedną prawidłowo przeprowadzoną oceną pierwszorzędowego punktu końcowego po rozpoczęciu badania.
Jacobsen 2015	Badanie zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy o wyższej skuteczności wortioksetyny (typ <i>superiority</i>).	Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego została przeprowadzona w oparciu o analizę danych obserwowanych oraz mieszany model powtarzalnych pomiarów. Zmiana wyniku CSFQ-14 do poziomu prawidłowego była analizowana używając metodę regresji logistycznej skorygowanej o wartość podstawową, wykorzystując model ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF, ang. <i>last observation carried forward</i>) oraz analizę danych obserwowanych. C-SSRS było analizowane wykorzystując statystykę opisową. Inne drugorzędowe punkty końcowe były analizowane podobnie jak pierwszorzędowy, wykorzystując model MMRM.
REVIVE	Badanie zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy o jednakowej skuteczności wortioksetyny (typ	Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego została przeprowadzona w oparciu o mieszany model powtarzalnych pomiarów MMRM. Analizę wrażliwości

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
	<p><i>non-inferiority</i>). Przeprowadzone zostało również testowanie hipotezy o wyższej skuteczności wortioksetyny (typ <i>superiority</i>). Moc testu była określona w badaniu na $\geq 80\%$ przy obustronnym poziomie istotności przyjętym na poziomie 5%.</p>	<p>przeprowadzono w oparciu o analizę kowariancji (ANCOVA, ang. <i>analysis of covariance</i>).</p> <p>Analizę drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w oparciu o oba modele: MMRM i ANCOVA.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji wszystkich leczonych pacjentów – wszyscy randomizowani pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku.</p> <p>Analiza skuteczności została przeprowadzona w zmodyfikowanej populacji ITT, obejmującej wszystkich pacjentów z grupy APTS, u których przeprowadzono właściwą ocenę wstępną oraz przynajmniej jedną kolejną właściwą ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego (MADRS) – pełny zestaw wyników.</p>
Kasper 2013	Nie opisano hipotezy zerowej.	<p>Analiza punktów końcowych związanych z zaburzeniami snu (AAS) została przeprowadzona w populacji obejmującej wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy o trzymali przynajmniej jedną dawkę leku, mieli jeden wiarygodny wynik na początku badania oraz przynajmniej jeden wiarygodny wynik w trakcie trwania badania aktygrafii.</p> <p>Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS, która była zdefiniowana jako wszyscy randomizowani pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku oraz przeszli przynajmniej jedną ocenę punktu końcowego dotyczącego skuteczności (poza aktyografią) w trakcie trwania badania.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku.</p> <p>W analizie post-hoc dodatkowym kryterium w każdej z populacji było wcześniejsze przyjmowanie przynajmniej jednego antydepresantu w ciągu roku do włączenia do badania.</p> <p>Główna analiza punktów pierwszorzędowych i drugorzędowych została przeprowadzona w oparciu o analizę MMRM.</p> <p>Dla wszystkich punktów końcowych dot. skuteczności przeprowadzono dwukierunkowy test t-Studenta. Różnica całkowitych wyników HAM-D pomiędzy grupami została przeprowadzona wykorzystując analizę MMRM.</p> <p>Różnica odpowiedzi na leczenie w skalach HAM-D oraz CGI-I była przeprowadzona wykorzystując testu χ^2.</p>

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
STAR*D	Nie opisano hipotezy zerowej.	Wszystkie analizy były przeprowadzone w populacji ITT.
Wang 2015	Badanie zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy o jednakowej skuteczności wortioksetyny (typ <i>non-inferiority</i>).	Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów APTS, która uwzględniła wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. Analiza skuteczności została przeprowadzona w zmodyfikowanej populacji ITT – FAS, która uwzględniła wszystkich pacjentów w grupie APTS, którzy mieli przeprowadzoną ważną ocenę stanu zdrowia wg skali MADRS po rozpoczęciu badania:

ANCOVA – analiza kowariancji; APTS – populacja wszystkich leczonych pacjentów; CGI-I – komponenta mierząca odpowiedź na leczenie; CSFQ-14 – 14-punktowy Krótki Kwestionariusz Zmian Funkcji Seksualnych; FAS – pełny zestaw wyników; HAM-D – skala depresji Hamiltona; ITT – populacja pacjentów, u których przeprowadzono randomizację; mITT – zmodyfikowana populacja pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji; MMRM – mieszany model powtarzalnych pomiarów.

26.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

Poniżej opisano sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniach włączonych do analizy (por. Tab. 106).

Tab. 106. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniach włączonych do przeglądu.

Badanie	Punkt końcowy	Sposób postępowania z danymi utraconymi
Alvarez 2012.	pierwszorzędowy punkt końcowy	analiza kowariancji, ekstrapolacja ostatniej obserwacji (LOCF, ang. <i>last observation carried forward</i>); analiza była powtórzona przy wykorzystaniu metody obserwowanych pomiarów i mieszanego modelu dla powtarzalnych pomiarów (MMRM, ang. <i>mixed model for repeated measurements</i>)
	drugorzędowe punkty końcowe (z wyłączeniem odpowiedzi i remisji)	analiza kowariancji; metoda obserwowanych pomiarów; LOCF; MMRM i metoda obserwowanych pomiarów – dla porównania wyników
	odpowiedź i remisja	analiza kowariancji, metoda obserwowanych pomiarów i LOCF
ReMind SWITCH	pierwszorzędowy punkt końcowy	MMRM
	drugorzędowy kluczowy punkt końcowy	analiza kowariancji i LOCF
	inne punkty końcowe	MMRM
Jacobson 2015	pierwszorzędowy punkt końcowy	mieszany model powtarzalnych pomiarów; metoda obserwowanych pomiarów
	drugorzędowe punkty końcowe	metoda obserwowanych pomiarów; LOCF; MMRM

Badanie	Punkt końcowy	Sposób postępowania z danymi utraconymi
REVIVE	pierwszorzędowy punkt końcowy	mieszany model powtarzalnych pomiarów; analiza wrażliwości – ekstrapolacja ostatniej obserwacji
	drugorzędowe punkty końcowe	mieszany model dla powtarzalnych pomiarów; LOCF (przy analizie kowariancji)
Kasper 2013	b.d.	b.d.
STAR*D	HRSD-17	przyjęto, że utraceni pacjenci nie osiągnęli remisji (wg kryteriów ustalonych z góry)
Wang 2015	pierwszorzędowy punkt końcowy	analiza kowariancji, MMRM; analiza wrażliwości; analiza kowariancji, LOCF
	zmiana wyniku MADRS, CGI-S, HAM-A	analiza kowariancji, metoda obserwowanych pomiarów, LOCF
	SDS	analiza kowariancji, LOCF
	odpowiedź i remisja	b.d.

b.d. – brak danych; HRSD – skala depresji Hamiltona; LOCF – ekstrapolacja ostatniej obserwacji; MMRM – mieszany model powtarzalnych pomiarów.

27 Aneks 12. Porównanie wortioksetyna vs escitalopram (w populacji pacjentów wcześniej leczonych)

27.1 Analiza skuteczności

27.1.1 Ocena funkcji poznawczych przy wykorzystaniu testu podstawiania cyfr (DSST)

W badaniu ReMind SWITCH ocena funkcji poznawczych przy wykorzystaniu testu podstawiania cyfr (DSST) po 8 tyg. w porównaniu do wartości początkowej była pierwszorzędowym punktem końcowym. Wyższy wynik w skali DSST oznacza lepsze funkcje poznawcze. W grupie stosującej wortioksetynę wynik zwiększył się średnio o 8,46 pkt., natomiast w grupie stosującej escitalopram o 6,46 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=2,0 pkt., 95% CI=(-1,34; 5,34).

Wyniki te wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi wortioksetyny w porównaniu do escitalopramu w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego – zmiany oceny funkcji poznawczych przy wykorzystaniu testu podstawiania cyfr (DSST) w badaniu ReMind SWITCH (por. Tab. 107).

Tab. 107. Ocena funkcji poznawczych przy wykorzystaniu testu podstawiania cyfr (DSST) – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	wortioksetyna			escitalopram			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
ReMind SWITCH	8 tyg.	50	8,46	8,49	49	6,46	8,47	2,00 (-1,34; 5,34)	0,2434

Wyniki przedstawiono w punktach w skali DSST.

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

27.1.2 Ocena funkcjonowania wg skali UPSA-B

W badaniu ReMind SWITCH ocena funkcjonowania wg skali UPSA-B po 8 tyg. w porównaniu do wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym. Wyższy wynik w skali UPSA-B oznacza lepsze funkcjonowanie. W grupie stosującej wortioksetynę wynik zwiększył się średnio o 10,79 pkt., natomiast w grupie stosującej escitalopram o 9,45 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=1,34 pkt., 95% CI=(-0,67; 3,35).

Wyniki te wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi wortioksetyny w porównaniu do escitalopramu w zakresie punktu końcowego – zmiany oceny funkcjonowania wg skali UPSA-B w badaniu ReMind SWITCH (por. Tab. 108).

Tab. 108. Ocena funkcjonowania wg skali UPSA-B – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	wortioksetyna			escitalopram			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
ReMind SWITCH	8 tyg.	50	10,79	7,21	49	9,45	0,56	1,34 (-0,67; 3,35)	0,1934

Wyniki przedstawiono w punktach w skali UPSA-B.

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

27.1.3 Ocena funkcji poznawczych – punkt złożony

W badaniu ReMind SWITCH ocena funkcji poznawczych, zbadana przez uśrednienie wyników wszystkich testów funkcji poznawczych, po 8 tyg. w porównaniu do wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym. W grupie stosującej wortioksetynę wynik zwiększył się średnio o 0,49 pkt., natomiast w grupie stosującej escitalopram o 0,42 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=0,07 pkt., 95% CI=(-0,07; 0,21).

Wyniki te wskazują brak istotnej statystycznie przewagi wortioksetyny w porównaniu do escitalopramu w zakresie punktu końcowego – zmiany oceny funkcji poznawczych w badaniu ReMind SWITCH (por. Tab. 109).

Tab. 109. Ocena funkcji poznawczych (punkt złożony) – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	wortioksetyna			escitalopram			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
ReMind SWITCH	8 tyg.	50	0,49	0,35	49	0,42	0,35	0,07 (-0,07; 0,21)	0,3247

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

27.1.4 Ocena funkcji poznawczych wg RAVLT (zdolność do przyswojenia)

W badaniu ReMind SWITCH ocena funkcji poznawczych wg RAVLT (zdolność do przyswojenia) po 8 tyg. w porównaniu do wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym. W grupie stosującej wortioksetynę wynik zwiększył się średnio o 4,62 pkt., natomiast w grupie stosującej escitalopram o 3,96 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=0,66 pkt., 95% CI=(-1,32; 2,64).

Wyniki te wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi wortioksetyny w porównaniu do escitalopramu w zakresie punktu końcowego – zmiany oceny funkcji poznawczych wg RAVLT (zdolność do przyswojenia) w badaniu ReMind SWITCH (por. Tab. 110).

Tab. 110. Ocena funkcji poznawczych wg RAVLT (zdolność do przyswojenia) – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	wortioksetyna			escitalopram			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
ReMind SWITCH	8 tyg.	50	4,62	4,95	49	3,96	5,11	0,66 (-1,32; 2,64)	0,5156

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

27.1.5 Ocena funkcji poznawczych wg RAVLT (pamięć po czasie)

W badaniu ReMind SWITCH ocena funkcji poznawczych wg RAVLT (pamięć po czasie) po 8 tyg. w porównaniu do wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym. W grupie stosującej wortioksetynę wynik zwiększył się średnio o 1,84 pkt., natomiast w grupie stosującej escitalopram o 1,41 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=0,43 pkt., 95% CI=(-0,47; 1,33).

Wyniki te wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi wortioksetyny w porównaniu do escitalopramu w zakresie punktu końcowego – zmiany oceny funkcji poznawczych wg RAVLT (pamięć po czasie) w badaniu ReMind SWITCH (por. Tab. 111).

Tab. 111. Ocena funkcji poznawczych wg RAVLT (pamięć po czasie) – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	wortioksetyna			escitalopram			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
ReMind SWITCH	8 tyg.	50	1,84	2,26	49	1,41	2,31	0,43 (-0,47; 1,33)	0,3519

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

27.1.6 Ocena funkcji poznawczych wg TMT-A

W badaniu ReMind SWITCH ocena funkcji poznawczych wg TMT-A po 8 tyg. w porównaniu do wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym. W grupie stosującej wortioksetynę wynik zmniejszył się średnio o 7,54 pkt., natomiast w grupie stosującej escitalopram o 9,35 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=1,81 pkt., 95% CI=(-3,12; 6,74).

Wyniki te wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi wortioksetyny w porównaniu do escitalopramu w zakresie punktu końcowego – zmiany oceny funkcji poznawczych wg TMT-A w badaniu ReMind SWITCH (por. Tab. 112).

Tab. 112. Ocena funkcji poznawczych wg TMT-A – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	wortioksetyna			escitalopram			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
ReMind SWITCH	8 tyg.	50	-7,54	12,45	49	-9,35	12,60	1,81 (-3,12; 6,74)	0,4739

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

27.1.7 Ocena funkcji poznawczych wg TMT-B

W badaniu ReMind SWITCH ocena funkcji poznawczych wg TMT-B po 8 tyg. w porównaniu do wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym. W grupie stosującej wortioksetynę wynik zmniejszył się średnio o 29,15 pkt., natomiast w grupie stosującej escitalopram o 26,61 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-2,54 pkt., 95% CI=(-15,26; 10,18).

Wyniki te wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi wortioksetyny w porównaniu do escitalopramu w zakresie punktu końcowego – zmiany oceny funkcji poznawczych wg TMT-B w badaniu ReMind SWITCH (por. Tab. 113).

Tab. 113. Ocena funkcji poznawczych wg TMT-B – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	wortioksetyna			escitalopram			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
ReMind SWITCH	8 tyg.	50	-29,15	32,17	49	-26,61	32,41	-2,54 (-15,26; 10,18)	0,6964

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia;

27.1.8 Ocena funkcji poznawczych wg testu Stroop'a (kolory i słowa zgodne)

W badaniu ReMind SWITCH ocena funkcji poznawczych wg testu Stroop'a (kolory i słowa zgodne) po 8 tyg. w porównaniu do wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym. W grupie stosującej wortioksetynę wynik zmniejszył się średnio o 11,60 pkt., natomiast w grupie stosującej escitalopram o 8,20 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-3,40 pkt., 95% CI=(-7,31; 0,51).

Wyniki te wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi wortioksetyny w porównaniu do escitalopramu w zakresie punktu końcowego – zmiany oceny funkcji poznawczych wg testu Stroop'a (kolory i słowa zgodne) w badaniu ReMind SWITCH (por. Tab. 114).

Tab. 114. Ocena funkcji poznawczych wg testu Stroop'a (kolory i słowa zgodne) – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	wortioksetyna			escitalopram			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
ReMind SWITCH	8 tyg.	50	-11,60	9,69	49	-8,20	10,15	-3,40 (-7,31; 0,51)	0,0915

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

27.1.9 Ocena funkcji poznawczych wg testu Stroop'a (kolory i słowa niezgodne)

W badaniu ReMind SWITCH ocena funkcji poznawczych wg testu Stroop'a (kolory i słowa niezgodne) po 8 tyg. w porównaniu do wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym. W grupie stosującej wortioksetynę wynik zmniejszył się średnio o 23,93 pkt., natomiast w grupie stosującej escitalopram o 17,52 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-6,41 pkt., 95% CI=(-14,44; 1,62).

Wyniki te wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi wortioksetyny w porównaniu do escitalopramu w zakresie punktu końcowego – zmiany oceny funkcji poznawczych wg testu Stroop'a (kolory i słowa niezgodne) w badaniu ReMind SWITCH (por. Tab. 115).

Tab. 115. Ocena funkcji poznawczych wg testu Stroop'a (kolory i słowa niezgodne) – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	wortioksetyna			escitalopram			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
ReMind SWITCH	8 tyg.	50	-23,93	20,01	49	-17,52	20,72	-6,41 (-14,44; 1,62)	0,1208

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia;

27.1.10 Ocena funkcji poznawczych wg SRT

W badaniu ReMind SWITCH ocena funkcji poznawczych wg SRT po 8 tyg. w porównaniu do wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym. W grupie stosującej wortioksetynę wynik zmniejszył się średnio o 0,07 pkt., natomiast w grupie stosującej escitalopram o 0,08 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-0,01 pkt., 95% CI=(-0,05; 0,07).

Wyniki te wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi wortioksetyny w porównaniu do escitalopramu w zakresie punktu końcowego – zmiany oceny funkcji poznawczych wg SRT w badaniu ReMind SWITCH (por. Tab. 116).

Tab. 116. Ocena funkcji poznawczych wg SRT – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	wortioksetyna			escitalopram			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
ReMind SWITCH	8 tyg.	50	-0,07	0,14	49	-0,08	0,14	0,01 (-0,05; 0,07)	0,7244

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

27.1.11 Ocena funkcji poznawczych wg CRT

W badaniu ReMind SWITCH ocena funkcji poznawczych wg CRT po 8 tyg. w porównaniu do wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym. W grupie stosującej wortioksetynę wynik zmniejszył się średnio o 0,05 pkt., natomiast w grupie stosującej escitalopram o 0,03 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-0,02 pkt., 95% CI=(-0,05; 0,01).

Wyniki te wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi wortioksetyny w porównaniu do escitalopramu w zakresie punktu końcowego – zmiany oceny funkcji poznawczych wg CRT w badaniu ReMind SWITCH (por. Tab. 117).

Tab. 117. Ocena funkcji poznawczych wg CRT – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	wortioksetyna			escitalopram			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
ReMind SWITCH	8 tyg.	50	-0,05	0,07	49	-0,03	0,07	-0,02 (-0,05; 0,01)	0,1605

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia;

27.1.12 Ocena funkcji poznawczych wg PDQ-D

W badaniu ReMind SWITCH ocena funkcji poznawczych wg PDQ-D po 8 tyg. w porównaniu do wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym. W grupie stosującej wortioksetynę wynik zmniejszył się średnio o 23,41 pkt., natomiast w grupie stosującej escitalopram o 19,27 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-4,14 pkt., 95% CI=(-9,25; 0,97).

Wyniki te wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi wortioksetyny w porównaniu do escitalopramu w zakresie punktu końcowego – zmiany oceny funkcji poznawczych wg PDQ-D w badaniu ReMind SWITCH (por. Tab. 118).

Tab. 118. Ocena funkcji poznawczych wg PDQ-D – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	wortioksetyna			escitalopram			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
ReMind SWITCH	8 tyg.	50	-23,41	12,80	49	-19,27	13,16	-4,14 (-9,25; 0,97)	0,1159

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

27.1.13 Ocena funkcji poznawczych wg PHQ-9

W badaniu ReMind SWITCH ocena funkcji poznawczych wg PHQ-9 po 8 tyg. w porównaniu do wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym. W grupie stosującej wortioksetynę wynik zmniejszył się średnio o 10,74 pkt., natomiast w grupie stosującej escitalopram o 9,49 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-1,25 pkt., 95% CI=(-3,33; 0,83).

Wyniki te wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi wortioksetyny w porównaniu do escitalopramu w zakresie punktu końcowego – zmiany oceny funkcji poznawczych wg PHQ-9 w badaniu ReMind SWITCH (por. Tab. 118).

Tab. 119. Ocena funkcji poznawczych wg PHQ-9 – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	wortioksetyna			escitalopram			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
ReMind SWITCH	8 tyg.	50	-10,74	5,16	49	-9,49	5,39	-1,25 (-3,33; 0,83)	0,2416

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

27.1.14 Ocena funkcji poznawczych wg FAST

W badaniu ReMind SWITCH ocena funkcji poznawczych wg FAST po 8 tyg. w porównaniu do wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym. W grupie stosującej wortioksetynę wynik zmniejszył się średnio o 16,99 pkt., natomiast w grupie stosującej escitalopram o 16,35 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-0,64 pkt., 95% CI=(-5,67; 4,39).

Wyniki te wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi wortioksetyny w porównaniu do escitalopramu w zakresie punktu końcowego – zmiany oceny funkcji poznawczych wg FAST w badaniu ReMind SWITCH (por. Tab. 120).

Tab. 120. Ocena funkcji poznawczych wg FAST – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont (tyg.)	wortioksetyna			escitalopram			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
ReMind SWITCH	8 tyg.	50	-16,99	12,59	49	-16,35	12,95	-0,64 (-5,67; 4,39)	0,8037

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

27.1.15 Ocena funkcjonowania w sferze seksualnej wg skali CSFQ-14

W badaniu Jacobsen 2015 zmiana oceny funkcjonowania w sferze seksualnej wg skali CSFQ-14 po 8 tyg. w porównaniu do wartości początkowej była pierwszorzędnym punktem końcowym. Wyższy wynik w skali CSFQ-14 oznacza lepsze funkcjonowanie seksualnie (por. Aneks 8). W grupie stosującej wortioksetynę wynik zwiększył się średnio o 8,7 pkt., natomiast w grupie stosującej escitalopram o 6,5 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=2,2.pkt., 95% CI=(-0,48; 4,02).

Wyniki te wskazują na istotną statystycznie przewagę wortioksetyny w porównaniu do escitalopramu w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego – zmiany funkcjonowania w sferze seksualnej wg skali CSFQ-14 w badaniu Jacobsen 2015 (por. Tab. 121).

Tab. 121. Zmiana oceny funkcjonowania w sferze seksualnej wg skali CSFQ-14 – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont (tyg.)	wortioksetyna			escitalopram			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
Jacobsen 2015	8 tyg.	165	8,7	b.d.	173	6,5	b.d.	2,20 (0,48; 4,02)	0,0154

Wyniki przedstawiono w punktach w skali CGI-S.

b.d. – brak danych; CGI-S – skala CGI, komponenta mierząca ciężkość choroby; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

27.1.16 Prawidłowe funkcjonowanie w sferze seksualnej

Prawidłowe funkcjonowanie w sferze seksualnej w badaniu Jacobsen 2015, definiowane jest jako > 41 punktów dla kobiet i > 47 punktów dla mężczyzn w skali CSFQ-14, było drugorzędowym punktem końcowym. Poniżej raportowano odsetek pacjentów, u których wystąpiło prawidłowe funkcjonowanie w sferze seksualnej. Po 8 tyg. w grupie stosującej wortioksetynę odsetek ten wyniósł 52,1%, natomiast w grupie stosującej escitalopram 44,0%. Oszacowane – iloraz szans [OR=1,39, 95% CI=(0,94; 2,03)] oraz różnica ryzyka [RD=8,11 p.p., 95% CI=(-1,37; 17,59)] wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy wortioksetyną a escitalopramem (por. Tab. 122).

Tab. 122. Odpowiedź na leczenie – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	escitalopram	
Jacobsen 2015	8 tyg.	113/217 (52,1%)	91/207 (44,0%)	OR = 1,39 (0,94; 2,03); p = 0,0951
				RD = 8,11 (-1,37; 17,59); p = 0,0936
				12,33 NNT (73,03 NNH; 5,68 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

27.1.17 Nasilenie depresji wg skali CGI-S

W badaniach Jacobsen 2015 i ReMind SWITCH zmiana nasilenia depresji w skali CGI-S (ang. *Clinical Global Impression-Severity*) po 8 tyg. w porównaniu do wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym. Wyższy wynik w skali CGI-S oznacza większe nasilenie depresji (por. Aneks 8). W badaniu Jacobsen 2015, w grupie stosującej wortioksetynę wynik zmniejszył się średnio o 0,10 pkt., taki sam średni wynik otrzymano również w grupie stosującej escitalopram. Różnicę średnich oszacowano zatem na MD=0,00 pkt., 95% CI=(-0,01; 0,01). W badaniu ReMind SWITCH, w grupie stosującej wortioksetynę wynik zmniejszył się średnio o 1,74 pkt., natomiast w grupie stosującej escitalopram o 1,42 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-0,32 pkt., 95% CI=(-0,72; 0,08).

Wyniki te wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy wortioksetyną a escitalopramem w zakresie drugorzędowego punktu końcowego – zmiany nasilenia depresji wg skali CGI-S (por. Tab. 123).

Tab. 123. Zmiana nasilenia depresji wg skali CGI-S – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	wortioksetyna			escitalopram			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
Jacobsen 2015	8 tyg.	217	-0,10	0,04	207	-0,10	0,04	0,00 (-0,01; 0,01)	1,0000
ReMind SWITCH	8 tyg.	50	-1,74	0,99	49	-1,42	1,05	-0,32 (-0,72; 0,08)	0,1221

Wyniki przedstawiono w punktach w skali CGI-S.

CGI-S – skala CGI, komponenta mierząca ciężkość choroby; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

27.1.18 Klinicznie istotna odpowiedź CSFQ-14

Klinicznie istotna odpowiedź CSFQ-14 w badaniu Jacobsen 2015 (definiowana jako wzrost całkowitego wyniku CSFQ-14 o przynajmniej 3 pkt. w ciągu 8 tyg.) była drugorzędowym punktem końcowym. Poniżej raportowano odsetek pacjentów, u których wystąpiła klinicznie istotna odpowiedź CSFQ-14. Po 8 tyg. w grupie stosującej wortioksetynę odsetek ten wyniósł 74,7%, natomiast w grupie stosującej escitalopram 66,2%. Oszacowane – iloraz szans [OR=1,50, 95% CI=(0,99; 2,29)] oraz różnica ryzyka [RD=8,47 p.p., 95% CI=(-0,19; 17,13)] wskazują na brak istotnych różnic pomiędzy wortioksetyną a escitalopramem (por. Tab. 124).

Tab. 124. Klinicznie istotna odpowiedź CSFQ-14 – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	escitalopram	
Jacobsen 2015	8 tyg.	162/217 (74,7%)	137/207 (66,2%)	OR = 1,50 (0,99; 2,29); p = 0,0565
				RD = 8,47 (-0,19; 17,13); p = 0,0553
				11,81 NNT (522,60 NNH; 5,84 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

27.1.19 Remisja wg MADRS

Remisja wg MADRS w badaniu Jacobsen 2015 (definiowana jako MADRS ≤ 10) była drugorzędowym punktem końcowym. Poniżej raportowano odsetek pacjentów, u których wystąpiła remisja. Po 8 tyg. w grupie stosującej wortioksetynę odsetek ten wyniósł 78,8%, natomiast w grupie stosującej escitalopram 77,3%. Oszacowane – iloraz szans [OR=1,09, 95% CI=(0,69;

1,73]) oraz różnica ryzyka [RD=1,51 p.p., 95% CI=(-6,38; 9,39)] wskazują na brak istotnych różnic pomiędzy wortioksetyną a escitalopramem (por. Tab. 125).

Tab. 125. Remisja wg MADRS – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	escitalopram	
Jacobsen 2015	8 tyg.	171/217 (78,8%)	160/207 (77,3%)	OR = 1,09 (0,69; 1,73); p = 0,7078
				RD = 1,51 (-6,38; 9,39); p = 0,7079
				66,35 NNT (15,68 NNH; 10,65 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

27.1.20 Remisja wg CGI-S

Remisja wg CGI-S w badaniu Jacobsen 2015 (definiowana jako CGI-S ≤ 2) była drugorzędowym punktem końcowym. Poniżej raportowano odsetek pacjentów, u których wystąpiła remisja. Po 8 tyg. w grupie stosującej wortioksetynę odsetek ten wyniósł 76,0%, natomiast w grupie stosującej escitalopram 71,5%. Oszacowane – iloraz szans [OR=1,26, 95% CI=(0,82; 1,95)] oraz różnica ryzyka [RD=4,54 p.p., 95% CI=(-3,83; 12,91)] wskazują na brak istotnych różnic pomiędzy wortioksetyną a escitalopramem (por. Tab. 126).

Tab. 126. Remisja wg CGI-S – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	escitalopram	
Jacobsen 2015	8 tyg.	165/217 (76,0%)	148/207 (71,5%)	OR = 1,26 (0,82; 1,95); p = 0,2883
				RD = 4,54 (-3,83; 12,91); p = 0,2879
				22,03 NNT (26,10 NNH; 7,75 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

27.2 Analiza bezpieczeństwa

27.2.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w przypadku leczenia wortioksetyną vs escitalopramem (por. Tab. 127).

Tab. 127. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	escitalopram	
Jacobsen 2015	10 tyg.	120/224 (53,6%)	104/221 (47,1%)	OR = 1,30 (0,89; 1,88); p = 0,1698
				RD = 6,51 (-2,76; 15,78); p = 0,1686
				15,35 NNH (6,34 NNH; 36,24 NNT)
ReMind SWITCH	8 tyg.	21/50 (42,0%)	18/49 (36,7%)	OR = 1,25 (0,56; 2,80); p = 0,5921
				RD = 5,27 (-13,95; 24,48); p = 0,5913
				18,99 NNH (7,17 NNH; 4,08 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

27.2.2 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w przypadku leczenia wortioksetyną vs escitalopramem (por. Tab. 128).

Tab. 128. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	escitalopram	
Jacobsen 2015	10 tyg.	21/224 (9,4%)	14/221 (6,3%)	OR = 1,53 (0,76; 3,09); p = 0,2364
				RD = 3,04 (-1,95; 8,03); p = 0,2323
				32,89 NNH (12,46 NNH; 51,33 NNT)
ReMind SWITCH	8 tyg.	3/50 (6,0%)	1/49 (2,0%)	OR = 3,06 (0,31; 30,51); p = 0,3397
				RD = 3,96 (-3,72; 11,64); p = 0,3124
				25,26 NNH (26,86 NNH; 8,59 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	escitalopram	

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

27.2.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono wyniki porównania wortioksetyny z escitalopramem w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych (por. Tab. 129).

Tab. 129. Ciężkie zdarzenia niepożądane – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	escitalopram	
Jacobsen 2015	12 tyg.	3/224 (1,3%)	1/221 (0,5%)	OR = 2,99 (0,31; 28,93); p = 0,3450
				RD = 0,89 (-0,86; 2,63); p = 0,3195
				112,77 NNH (37,98 NNH; 116,36 NNT)
ReMind SWITCH	8 tyg.	0/50 (0,0%)	0/49 (0,0%)	n.d.
				RD = 0,00 (-3,86; 3,86); p = 0,3124
				N.A. NNH (25,89 NNH; 25,89 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

27.2.4 Nudności

Poniżej przedstawiono wyniki porównania wortioksetyny z escitalopramem w zakresie nudności (por. Tab. 130).

Tab. 130. Nudności – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	escitalopram	
Jacobsen 2015	10 tyg.	56/224 (25,0%)	12/221 (5,4%)	OR = 5,81 (3,01; 11,18); p = 0,0000
				RD = 19,57 (13,16; 25,98); p = 0,0000
				5,11 NNH (7,60; 3,85) NNH
	8 tyg.	13/50 (26,0%)	5/49 (10,2%)	OR = 3,09 (1,01; 9,48); p = 0,0483

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortiooksetyna	escitalopram	
ReMind SWTCH				RD = 15,80 (0,97; 30,62); p = 0,0367 6,33 NNH (3,27; 102,57) NNH

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

27.2.5 Bóle głowy

Poniżej przedstawiono wyniki porównania wortiooksetyny z escitalopramem w zakresie bólów głowy (por. Tab. 131).

Tab. 131. Bóle głowy – wortiooksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortiooksetyna	escitalopram	
Jacobsen 2015	10 tyg.	21/224 (9,4%)	17/221 (7,7%)	OR = 1,24 (0,64; 2,42); p = 0,5260
				RD = 1,68 (-3,51; 6,87); p = 0,5250
				59,43 NNH (14,55 NNH; 28,53 NNT)
ReMind SWTCH	8 tyg.	4/50 (8,0%)	6/49 (12,2%)	OR = 0,62 (0,16; 2,36); p = 0,4864
				RD = -4,24 (-16,11; 7,62); p = 0,4832
				23,56 NNH (6,21 NNH; 13,12 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

27.2.6 Zawroty głowy

Poniżej przedstawiono wyniki porównania wortiooksetyny z escitalopramem w zakresie zawrotów głowy (por. Tab. 132).

Tab. 132. Zawroty głowy – wortiooksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortiooksetyna	escitalopram	
	10 tyg.	18/224 (8,0%)	11/221 (5,0%)	OR = 1,67 (0,77; 3,62); p = 0,1952

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortiooksetyna	escitalopram	
Jacobsen 2015				RD = 3,06 (-1,51; 7,63); p = 0,1897
				32,70 NNH (13,11 NNH; 66,10 NNT)
ReMind SWTCH	8 tyg.	4/50 (8,0%)	1/49 (2,0%)	OR = 4,17 (0,45; 38,75); p = 0,2088
				RD = -5,96 (-2,54; 14,46); p = 0,1693 16,78 NNH (39,38 NNH; 6,92 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

27.2.7 Świąd

W badaniu Jacobsen 2015 odsetek pacjentów doświadczających świądu w horyzoncie 10 tyg. wyniósł 5,8% w grupie stosującej wortiooksetynę i 0,0% w grupie stosującej escitalopram. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=28,28; 95% CI=(1,67; 478,68)] oraz różnica ryzyka [RD=5,80 p.p., 95% CI=(2,64; 8,97)] na istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo występowania świądu w grupie wortiooksetyny niż escitalopramu (por. Tab. 133).

Tab. 133. Świąd – wortiooksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortiooksetyna	escitalopram	
Jacobsen 2015	10 tyg.	13/224 (5,8%)	0/221 (0,0%)	OR = 28,28 (1,67; 478,68); p = 0,0206
				RD = 5,80 (2,64; 8,97); p = 0,0003
				17,23 NNH (37,90; 11,15) NNH

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

27.2.8 Drażliwość

W badaniu Jacobsen 2015 odsetek pacjentów doświadczających drażliwości w horyzoncie 10 tyg. wyniósł 4,9% w grupie stosującej wortiooksetynę i 7,2% w grupie stosującej escitalopram. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,66; 95% CI=(0,30; 1,46)] oraz różnica ryzyka [RD=-2,33 p.p., 95% CI=(-6,77; 2,11)] na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą przyjmującą wortiooksetynę a grupą przyjmującą escitalopram (por. Tab. 134).

Tab. 134. Drażliwość – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p. (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	escitalopram	
Jacobsen 2015	10 tyg.	11/224 (4,9%)	16/221 (7,2%)	OR = 0,66 (0,30; 1,46); p = 0,3063
				RD = -2,33 (-6,77; 2,11); p = 0,3035
				42,93 NNT (47,45 NNH; 14,78 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

27.2.9 Zmęczenie

W badaniu Jacobsen 2015 odsetek pacjentów doświadczających zmęczenia w horyzoncie 10 tyg. wyniósł 4,5% w grupie stosującej wortioksetynę i 5,4% w grupie stosującej escitalopram. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,81, 95% CI=(0,34; 1,92)] oraz różnica ryzyka [RD=-0,97 p.p., 95% CI=(-5,00; 3,06)] na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą przyjmującą wortioksetynę a grupą przyjmującą escitalopram (por. Tab. 135).

Tab. 135. Zmęczenie – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p. (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	escitalopram	
Jacobsen 2015	10 tyg.	10/224 (4,5%)	12/221 (5,4%)	OR = 0,81 (0,34; 1,92); p = 0,6390
				RD = -0,97 (-5,00; 3,06); p = 0,6386
				103,56 NNT (32,63 NNH; 20,02 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

27.2.10 Niepokój

W badaniu Jacobsen 2015 odsetek pacjentów doświadczających niepokoju w horyzoncie 10 tyg. wyniósł 2,2% w grupie stosującej wortioksetynę i 5,4% w grupie stosującej escitalopram. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,40, 95% CI=(0,14; 1,15)] oraz różnica ryzyka [RD=-3,20 p.p., 95% CI=(-6,76; 0,36)] na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą przyjmującą wortioksetynę a grupą przyjmującą escitalopram (por. Tab. 136).

Tab. 136. Niepokój – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	escitalopram	
Jacobsen 2015	10 tyg.	5/224 (2,2%)	12/221 (5,4%)	OR = 0,40 (0,14; 1,15); p = 0,0883
				RD = -3,20 (-6,76; 0,36); p = 0,0783
				31,27 NNT (276,55 NNH; 14,80 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

27.2.11 Bezsenność

Poniżej przedstawiono wyniki porównania wortioksetyny z escitalopramem w zakresie bezsenności (por. Tab. 132).

Tab. 137. Zawroty głowy – wortioksetyna vs escitalopram.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		wortioksetyna	escitalopram	
ReMind SWTCH	8 tyg.	2/50 (4,0%)	3/49 (6,1%)	OR = 0,64 (0,10; 4,00); p = 0,6321
				RD = -2,12 (-10,76; 6,51); p = 0,6300
				47,12 NNH (9,30 NNT; 15,35 NNH)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.	16
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – opracowania wtórne, (diagram PRISMA).	19
Rys. 3. Selekcja badań włączonych do podstawowego przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa dla interwencji – badania pierwotne (diagram PRISMA).....	31
Rys. 4. Selekcja badań włączonych do podstawowego przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa dla interwencji – badania pierwotne (diagram PRISMA).....	33
Rys. 5. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – etap I (diagram PRISMA).....	45
Rys. 6. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – etap II (diagram PRISMA).....	53
Rys. 7. Schemat porównania pośredniego.	60
Rys. 8. Przerwanie leczenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: iloraz szans.	84
Rys. 9. Przerwanie leczenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: różnica ryzyka.....	84
Rys. 10. Ciężkie zdarzenia niepożądane – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: iloraz szans.....	85
Rys. 11. Ciężkie zdarzenia niepożądane – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: różnica ryzyka.	85
Rys. 12. Zgony – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: różnica ryzyka.	86
Rys. 13. Zachowania samobójcze – wortioksetyna vs wenlafaksyna . Miara efektu: różnica ryzyka.	87
Rys. 14. Nudności – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: iloraz szans.....	88
Rys. 15. Nudności – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: różnica ryzyka.	88
Rys. 16. Ból głowy – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: iloraz szans.	89
Rys. 17. Ból głowy – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: różnica ryzyka.	90
Rys. 18. Zawroty głowy – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: iloraz szans.	91
Rys. 19. Zawroty głowy – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: różnica ryzyka.	91
Rys. 20. Suchość w ustach – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: iloraz szans.	92
Rys. 21. Suchość w ustach – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: różnica ryzyka.....	92
Rys. 22. Zaparcia – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: iloraz szans.	94
Rys. 23. Zaparcia – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: różnica ryzyka.....	95
Rys. 24. Bezsenność – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: iloraz szans.....	96

Rys. 25. Bezsenność – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Miara efektu: różnica ryzyka. 96

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	13
Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.	21
Tab. 3. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR.	23
Tab. 4. Wyniki z opracowania Brignone 2016.	24
Tab. 5. Wyniki z raportu NICE 2015 – porównanie bezpośrednie wortioksetyna vs agomelatyna.	25
Tab. 6. Wyniki z raportu NICE 2015 – porównania pośrednie.	25
Tab. 7. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrials.gov</i> – badania włączone do podstawowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa (data ostatniego przeszukania: 19.10.2018 r.).....	34
Tab. 8. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrials.gov</i> – badania włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa (data ostatniego przeszukania: 19.10.2018 r.).	34
Tab. 9. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrials.gov</i> – badania wykluczone (data ostatniego przeszukania: 19.10.2018 r.).....	34
Tab. 10. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrialsregister.eu</i> – badania włączone (data ostatniego przeszukania: 19.10.2018 r.).....	36
Tab. 11. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrialsregister.eu</i> – badania wykluczone (data ostatniego przeszukania: 19.10.2018 r.).....	36
Tab. 12. Skrócona charakterystyka badań włączonych do przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.	38
Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach dla interwencji.	41
Tab. 14. Skrócona charakterystyka badania włączonego do niniejszego przeglądu dla komparatorów.	47
Tab. 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu Kasper 2013.....	49
Tab. 16. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy.	54
Tab. 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu STAR*D.	55
Tab. 18. Zidentyfikowane różnice istotne klinicznie oraz metodologiczne w badaniach włączonych do porównania pośredniego.....	58
Tab. 19. Zmiana nasilenia depresji wg skali MADRS – wortioksetyna vs agomelatyna.	62
Tab. 20. Zmiana nasilenia lęku wg skali HAM-A – wortioksetyna vs agomelatyna.	63
Tab. 21. Zmiana nasilenia depresji wg skali CGI-S – wortioksetyna vs agomelatyna.	64
Tab. 22. Zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I – wortioksetyna vs agomelatyna.	64
Tab. 23. Zmiana oceny ogólnej sprawności życiowej wg skali SDS – wortioksetyna vs agomelatyna.	65

Tab. 24. Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D – wortioksetyna vs agomelatyna.	66
Tab. 25. Zmiana oceny ograniczeń w pracy wg kwestionariusza WLQ – wortioksetyna vs agomelatyna.	67
Tab. 26. Zmiana oceny funkcjonowania w rodzinie wg skali DFFS – wortioksetyna vs agomelatyna.	68
Tab. 27. Odpowiedź na leczenie – wortioksetyna vs agomelatyna.....	68
Tab. 28. Remisja – wortioksetyna vs agomelatyna.	69
Tab. 29. Remisja – wyniki z badań, na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie.....	70
Tab. 30. Remisja – porównania pośrednie.	70
Tab. 31. Odpowiedź na leczenie – wyniki z badań, na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie.....	71
Tab. 32. Odpowiedź na leczenie – porównania pośrednie.....	71
Tab. 33. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – wortioksetyna vs agomelatyna.	73
Tab. 34. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – wortioksetyna vs agomelatyna.	73
Tab. 35. Ciężkie zdarzenia niepożądane – wortioksetyna vs agomelatyna.	74
Tab. 36. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych – wortioksetyna vs agomelatyna.	75
Tab. 37. Zgony – wortioksetyna vs agomelatyna.....	75
Tab. 38. Zachowania samobójcze – wortioksetyna vs agomelatyna.....	76
Tab. 39. Myśli samobójcze z samookaleczaniem – wortioksetyna vs agomelatyna.	76
Tab. 40. Nudności – wortioksetyna vs agomelatyna.	77
Tab. 41. Ból głowy – wortioksetyna vs agomelatyna.	77
Tab. 42. Zawroty głowy – wortioksetyna vs agomelatyna.	78
Tab. 43. Senności – wortioksetyna vs agomelatyna.	78
Tab. 44. Zdarzenia niepożądane związane ze snem – wortioksetyna vs agomelatyna.	79
Tab. 45. Zdarzenia niepożądane związane z funkcjami seksualnymi – wortioksetyna vs agomelatyna.	79
Tab. 46. Zmiany istotne klinicznie – wortioksetyna vs agomelatyna.	80
Tab. 47. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – wyniki z badań, na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie.	80
Tab. 48. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – porównania pośrednie.	81
Tab. 49. Dowolne zdarzenia niepożądane– wortioksetyna vs wenlafaksyna.....	82
Tab. 50. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – wortioksetyna vs wenlafaksyna.	82

Tab. 51. Przerwanie leczenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi – wortioksetyna vs wenlafaksyna.	83
Tab. 52. Ciężkie zdarzenia niepożądane – wortioksetyna vs wenlafaksyna.	84
Tab. 53. Zgony – wortioksetyna vs wenlafaksyna.....	85
Tab. 54. Zdarzenia niepożądane związane z dysfunkcją seksualną – wortioksetyna vs wenlafaksyna.	86
Tab. 55. Zachowania samobójcze – wortioksetyna vs wenlafaksyna.	87
Tab. 56. Nudności – wortioksetyna vs wenlafaksyna.	88
Tab. 57. Ból głowy – wortioksetyna vs wenlafaksyna.	89
Tab. 58. Nadmierna potliwość – wortioksetyna vs wenlafaksyna.	90
Tab. 59. Zawroty głowy – wortioksetyna vs wenlafaksyna.	91
Tab. 60. Suchość w ustach – wortioksetyna vs wenlafaksyna.....	92
Tab. 61. Przypadkowe przedawkowanie – wortioksetyna vs wenlafaksyna.	93
Tab. 62. Zmniejszony apetyt – wortioksetyna vs wenlafaksyna.	93
Tab. 63. Zaparcia – wortioksetyna vs wenlafaksyna.	94
Tab. 64. Biegunka – wortioksetyna vs wenlafaksyna.....	95
Tab. 65. Bezsenność – wortioksetyna vs wenlafaksyna.	96
Tab. 66. Wymioty – wortioksetyna vs wenlafaksyna.	97
Tab. 67. Zmęczenie – wortioksetyna vs wenlafaksyna.....	97
Tab. 68. Zapalenie nosogardzieli – wortioksetyna vs wenlafaksyna.	98
Tab. 69. Niewyraźne widzenie – wortioksetyna vs wenlafaksyna.	98
Tab. 70. Anorgazmia – wortioksetyna vs wenlafaksyna.....	99
Tab. 71. Opóźnienie ejakulacji – wortioksetyna vs wenlafaksyna.....	99
Tab. 72. Zaburzenie erekcji – wortioksetyna vs wenlafaksyna.	100
Tab. 73. Drgawki – wortioksetyna vs wenlafaksyna.	100
Tab. 74. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej wortioksetyny.	105
Tab. 75. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa wortioksetyny.	108
Tab. 76. Zestawienie wyników poszerzonej analizy bezpieczeństwa: wortioksetyna vs wenlafaksyna.	109
Tab. 77. Strategia przeszukiwania bazy PubMed dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 04.10.2018 r.	112
Tab. 78. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 04.10.2018 r.	112
Tab. 79. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 04.10.2018 r.	112
Tab. 80. Strategia przeszukiwania bazy PubMed dla komparatorów (etap I) – data ostatniego przeszukiwania: 04.10.2018 r.	113

Tab. 81. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) dla komparatorów (etap I) – data ostatniego przeszukiwania: 04.10.2018 r.....	114
Tab. 82. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library dla komparatorów (etap I) – data ostatniego przeszukiwania: 04.10.2018 r.....	115
Tab. 83. Strategia przeszukiwania bazy PubMed dla komparatorów (etap II) – data ostatniego przeszukiwania: 04.10.2018 r.....	117
Tab. 84. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) dla komparatorów (etap II) – data ostatniego przeszukiwania: 04.10.2018 r.....	118
Tab. 85. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library dla komparatorów (etap II) – data ostatniego przeszukiwania: 04.10.2018 r.....	119
Tab. 86. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.	121
Tab. 87. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania – przegląd dla interwencji.....	121
Tab. 88. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania – przegląd dla komparatorów (etap I).	124
Tab. 89. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania – przegląd dla komparatorów (etap I).	124
Tab. 90. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych.....	127
Tab. 91. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.....	132
Tab. 92. Publikacje wykluczone z przeglądu badań dla komparatorów – etap I.	140
Tab. 93. Publikacje wykluczone z przeglądu badań dla komparatorów – etap II.	145
Tab. 94. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg. wytycznych AOTMiT.....	151
Tab. 95. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR.	156
Tab. 96. Skala CGI – odpowiedź na leczenie.	168
Tab. 97. Wyniki z badania Kasper 2013.	177
Tab. 98. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu.	178
Tab. 99 Charakterystyka początkowa pacjentów leczonych w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu.	183
Tab. 100. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniach włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa.....	184
Tab. 101. Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu.	185
Tab. 102. Chorzy, którzy nie ukończyli badań włączonych do przeglądu.	187
Tab. 103. Opis punktów końcowych w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu.....	188
Tab. 104. Randomizacja i zaślepienie w badaniach włączonych do przeglądu.....	190
Tab. 105. Hipoteza zerowa i typ analizy w badaniach włączonych do przeglądu.....	192
Tab. 106. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniach włączonych do przeglądu.....	194

Tab. 107. Ocena funkcji poznawczych przy wykorzystaniu testu podstawiania cyfr (DSST) – wortioksetyna vs escitalopram.	196
Tab. 108. Ocena funkcjonowania wg skali UPSA-B – wortioksetyna vs escitalopram.	197
Tab. 109. Ocena funkcji poznawczych (punkt złożony) – wortioksetyna vs escitalopram.	197
Tab. 110. Ocena funkcji poznawczych wg RAWLT (zdolność do przyswojenia) – wortioksetyna vs escitalopram.	198
Tab. 111. Ocena funkcji poznawczych wg RAWLT (pamięć po czasie) – wortioksetyna vs escitalopram.	198
Tab. 112. Ocena funkcji poznawczych wg TMT-A – wortioksetyna vs escitalopram.	199
Tab. 113. Ocena funkcji poznawczych wg TMT-B – wortioksetyna vs escitalopram.	199
Tab. 114. Ocena funkcji poznawczych wg testu Stroop’a (kolory i słowa zgodne) – wortioksetyna vs escitalopram.	200
Tab. 115. Ocena funkcji poznawczych wg testu Stroop’a (kolory i słowa niezgodne) – wortioksetyna vs escitalopram.	200
Tab. 116. Ocena funkcji poznawczych wg SRT – wortioksetyna vs escitalopram.	201
Tab. 117. Ocena funkcji poznawczych wg CRT – wortioksetyna vs escitalopram.	201
Tab. 118. Ocena funkcji poznawczych wg PDQ-D – wortioksetyna vs escitalopram.	202
Tab. 119. Ocena funkcji poznawczych wg PHQ-9 – wortioksetyna vs escitalopram.	202
Tab. 120. Ocena funkcji poznawczych wg FAST – wortioksetyna vs escitalopram.	203
Tab. 121. Zmiana oceny funkcjonowania w sferze seksualnej wg skali CSFQ-14 – wortioksetyna vs escitalopram.	203
Tab. 122. Odpowiedź na leczenie – wortioksetyna vs escitalopram.	204
Tab. 123. Zmiana nasilenia depresji wg skali CGI-S – wortioksetyna vs escitalopram.	205
Tab. 124. Klinicznie istotna odpowiedź CSFQ-14 – wortioksetyna vs escitalopram.	205
Tab. 125. Remisja wg MADRS – wortioksetyna vs escitalopram.	206
Tab. 126. Remisja wg CGI-S – wortioksetyna vs escitalopram.	206
Tab. 127. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – wortioksetyna vs escitalopram.	207
Tab. 128. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – wortioksetyna vs escitalopram.	207
Tab. 129. Ciężkie zdarzenia niepożądane – wortioksetyna vs escitalopram.	208
Tab. 130. Nudności – wortioksetyna vs escitalopram.	208
Tab. 131. Bóle głowy – wortioksetyna vs escitalopram.	209
Tab. 132. Zawroty głowy – wortioksetyna vs escitalopram.	209
Tab. 133. Świąd – wortioksetyna vs escitalopram.	210
Tab. 134. Drażliwość – wortioksetyna vs escitalopram.	211
Tab. 135. Zmęczenie – wortioksetyna vs escitalopram.	211
Tab. 136. Niepokój – wortioksetyna vs escitalopram.	212

Tab. 137. Zawroty głowy – wortioksetyna vs escitalopram.....	212
--	-----

Bibliografia

- Altman 1998** Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *British Medical Journal*. 1998;317(7168):1309-1312.
- AOTM 2009** Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, 2009
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- APA 1994** American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV [Internet]. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994 [cited 2010 Mar 8]. 866 p.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997;50:683-91.
- Cipriani 2018** Cipriani A, Furukawa TA, et al. Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults with Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The Lancet*. 2018;391(10128): 1357-1366.
- Clayton 1997** Clayton AH, McGarvey EL, Clavet GJ. The Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ): development, reliability, and validity. *Psychopharmacol Bull*. 1997;33(4):731-45.
- Cochrane Collaboration** Higgins JPT, Green S (editor). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org/>, ostatni dostęp: 04.10.2018 r.
- Deeks 2003** Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakarowitch C, Song F, Petticrew M, Altman DG; International Stroke Trial Collaborative Group; European Carotid Surgery Trial Collaborative Group. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess*. 2003;7(27):iii-x, 1-173.
- DiBenedetti 2012** DiBenedetti DB, Danchenko N, François C, Lewis S, Davis KH, Fehnel SE. Development of a family functioning scale for major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2012 Mar;28(3):303-13.
- DrugLib** DrugLib. <http://www.druglib.com/>, ostatni dostęp: 03.10.2018 r.
- Duru 2008** 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.
- EMA** Europejska Agencja Leków. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002717/human_med_001714.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, ostatni dostęp: 03.10.2018 r.
- EudraVigilance** EudraVigilance. <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>, ostatni dostęp: 09.11.2018 r.
- FDA 2015** U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety Communications. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about prescribing and dispensing errors resulting from brand name confusion with antidepressant Brintellix (vortioxetine) and antiplatelet Brilinta (ticagrelor). 07.30.2015.
- FDA 2016** U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety Communications.
- Hamilton 1959** Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br. J. Med. Psychol*. 1959;32:50-5.
-

Hamilton 1996	Hamilton M. A rating scale for depression. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> 1996;23:56-62.
ICH 2000	International Conference on Harmonisation. Guidance E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. 2000 Jul. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E10/Step4/E10_Guideline.pdf
Jarema 2015	Jarema M. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Wydanie 2. <i>Via Medica</i> , Gdańsk 2015:61.
Keller 2006	Keller A, McGarvey EL, Clayton AH. Reliability and construct validity of the Changes in Sexual Functioning Questionnaire short-form (CSFQ-14). <i>J Sex Marital Ther.</i> 2006;32(1):43-52.
Lancon 2011	Lançon C., DiBenedetti D.B., Lewis S., Davis K., Danchenko N., François C. PMH53 assessing the impact of major depressive disorder (MDD) on family functioning: development of the depression and family functioning scale. <i>Value in Health.</i> 2011;14(3):A195.
Maier 1988	W Maier, R Buller, M Philipp, & I Heuser. The Hamilton Anxiety Scale: Reliability, Validity and Sensitivity to Change in Anxiety and Depressive Disorders. <i>J Affect Disord</i> 1988;14(1):61-8;
Majkowicz 2009	Majkowicz M, Zdun-Ryżewska A. Ocena jakości życia w zaburzeniach psychicznych - koncepcje, badania, narzędzia pomiaru. <i>Psychiatria w Praktyce Klinicznej.</i> 2009;2(2):100-114.
MedWatch	Food and Drug Administration. http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm , ostatni dostęp: 03.10.2018 r.
Montgomery 1979	Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. <i>British Journal of Psychiatry</i> 1979;134:382-9.
NOS 2015	EUnetHTA Guidelines: Internal validity of non-randomised studies (NRS) on interventions, July 2015.
Olié 2007	Olié JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT2C antagonistic properties, in major depressive disorder. <i>Int J Neuropsychopharmacol.</i> 2007;10(5):661-73.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
skala AMSTAR	AMSTAR Checklist. https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php , ostatni dostęp: 19.10.2018 r. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. <i>J Clin Epidemiol.</i> 2009;62(10):1013-20.
Skala CGI	Clinical Global Impression (CGI). https://www.psychwellness.com.sg/docs/CGI.pdf , ostatni dostęp: 03.10.2018 r.
Skala HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale. http://psychology-tools.com/hamilton-anxiety-rating-scale/ , ostatni dostęp: 03.10.2018 r.
Skala Sheehan	Sheehan Disability Scale. http://www.cqaimh.org/pdf/tool_lof_sds.pdf , ostatni dostęp: 03.10.2018 r.
These 2017	Thase ME, Danchenko N, Brignone M, Florea I, Diamand F, Jacobsen PL, Vieta E. Comparative evaluation of vortioxetine as a switch therapy in

	patients with major depressive disorder. <i>Eur Neuropsychopharmacol.</i> 2017. pii: S0924-977X(17)30254-7.
Uppsala Monitoring Centre	World Health Organization. Uppsala Monitoring Centre. https://www.who-umc.org/ , ostatni dostęp: 03.10.2018 r.
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty bezpieczeństwa. http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpieczenstwa-0 , ostatni dostęp: 03.10.2018 r.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
REVIVE app 2017	Schnitker J, Schoneberg G. A Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in Comparison to Agomelatine in Adults Suffering From Major Depression With Inadequate Response to Previous Medication (REVIVE). Single Item Analyses of Anhedonia, Anxiety, and Sleep Disturbance. Statistical Report anhedonia/anxiety/sleep disturbance. 2017